Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

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

54. **TÍTULO** "COMPUESTO 4-OXIQUINOLINA Y APLICACIÓN DEL MISMO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA DE VIH.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** JAPAN TABACCO INC.

DOMICILIO

74. **APODERADO** Ana María Castellanos A

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

TOMO 7/8

(FORMA P-10)

(1H; m); 7,35-7,40 (1H; m); 7,43-7,45 (1H; m); 7,57 (1H; d); 8,01-8,03 (1H; d; J=8,8Hz); 8,12 (1H; s); 8,76 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 432

Ejemplo 4-53

^{1}H RMN (DMSO-d_6 400MHz) (δ) ppm: 0,81 (3H; d); 1,20 (3H; d); 2,28-2,41 (1H; m); 3,98 (3H; s); 4,00-4,05 (2H; m); 4,08 (2H; s); 4,51-4,60 (1H; m); 7,02-7,08 (2H; m); 7,19 (1H; s); 7,28-7,30 (1H; m); 8,15 (1H; s); 8,60 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 448

Ejemplo 4-54

^{1}H RMN (DMSO-d_6 300MHz) (δ) ppm: 0,95 (9H; s); 3,96 (3H; s); 3,96-4,03 (4H; m); 4,83 (1H; m); 5,17 (1H; m); 7,13-7,23 (2H; m); 7,28 (1H; s); 7,42-7,47 (1H; m); 7,80 (1H; s); 8,73 (1H; s)

EM (ESI): M^+ 462

Texto libre de listado de secuencia

SEQ ID NO:1: cadena + de donador para la determinación de actividad de integrasa VIH

SEQ ID NO:2: cadena - de donador para la determinación de actividad de integrasa VIH

SEQ ID NO:3: cadena + de objetivo para la determinación de actividad de integrasa VIH

SEQ ID NO:4: cadena - de objetivo para la determinación de

actividad de integrasa VIH

Campo de utilización industrial

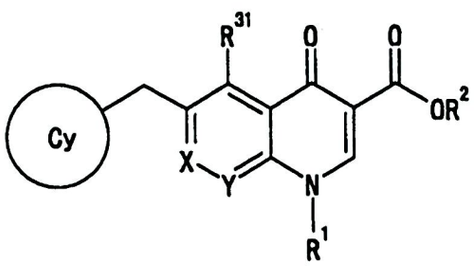
Según es evidente de los resultados anteriores, los compuestos de la presente invención tienen una elevada actividad inhibitoria de integrasa de VIH.

Por consiguiente, los compuestos pueden ser agentes farmacéuticos útiles para la profiláctica o terapia del SIDA, como agentes anti-VIH que tienen actividad inhibitoria de el integrasa de VIH. Además, por utilización combinada con otros agentes anti-VIH como inhibidores de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa y lo similar, los compuestos pueden potenciarse como agentes anti-VIH más eficaces. Debido a que los compuestos poseen una elevada actividad inhibitoria específica respecto a integrasas, los mismos pueden proveer agentes farmacéuticos seguros para el ser humano con pocos efectos colaterales.

La presente solicitud está basada en solicitudes de patentes Nos. 2002-336843, 2003-65807 y 2003-139616 registradas en Japón, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad a manera de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un agente anti-VIH caracterizado por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina representado por la fórmula siguiente [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo:



[I]

en donde

anillo Cy es un grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A siguiente o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituentes seleccionados del grupo A siguiente

en donde el grupo heterocíclico es un anillo sin saturar o saturado conteniendo, además del átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, el grupo A un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, el grupo -

$NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y el grupo $-NR^{a2}COOR^{a3}$

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

R^1 es un sustituyente seleccionado del grupo B siguiente o un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B siguiente

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, un $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A

indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un Grupo alquilo C_{1-4};

R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo alcoxilo C_{1-4}, grupo alquilsulfanilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4} o grupo haloalquiloxilo C_{1-4};

X es un $C-R^{32}$ o un átomo de nitrógeno; y

Y es un $C-R^{33}$ o un átomo de nitrógeno.

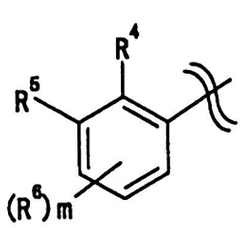
en donde R^{32} y R^{33} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo ciano, grupo nitro, átomo halógeno, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5

sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o los grupo alquilo C1-10 opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, $-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, grupo $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ o $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$.

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C1-10 opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4}.

2. Un agente anti-VIH de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que X es $C-R^{32}$ e Y es $C-R^{33}$.

3. Un agente anti-VIH de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el anillo Cy es



en donde

R^4 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es un

sustituyente seleccionado del grupo A siguiente

en donde el grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, grupo $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, grupo $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$.

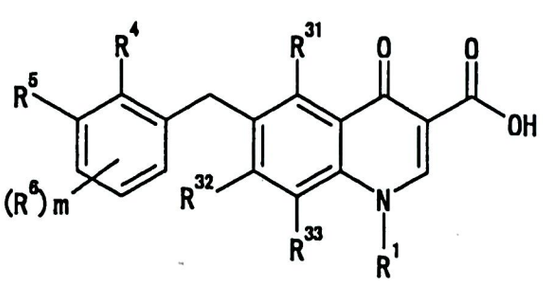
en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4};

R^5 es un sustituyente seleccionado de átomo de hidrógeno y grupo A, y R^4 y R^5 pueden formar un anillo fusionado junto con un anillo benceno al cual sustituyen; y

m es 0 o un entero de valor 1 a 3, y cuando m es 2 o 3, entonces R^6 de cada m puede ser igual o diferente.

4. Un agente anti-VIH de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R^2 es un átomo de hidrógeno.

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



[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 $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, grupo $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$

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

R^5 es un sustituyente seleccionado del átomo de hidrógeno y el grupo A indicado precedentemente, y R^4 y R^5 pueden formar un anillo fusionado junto con un anillo de benceno al cual sustituyen;

m es 0 o un entero de valor 1 a 3, y cuando m es 2 ó 3, entonces R^6 de cada m puede ser igual o diferente;

R^1 es un sustituyente seleccionado del grupo B siguiente o un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el de grupo B siguiente

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo

heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como dos definidos anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, grupo $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, grupo $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente

sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente;

R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo alcoxilo C_{1-4}, grupo alquilsulfanilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4} o un grupo haloalquiloxilo C_{1-4}; y

R^{32} y R^{33}

son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo halógeno, un grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, un grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B indicado precedentemente, OR^{a7}, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, un grupo $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ o $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y el

grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4}.

6. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o grupo alcoxilo C_{1-4}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que R^{31} es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^{32} y R^{33}

son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo halógeno, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A siguiente,

en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y el grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4},

grupo halo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$

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

un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B siguiente

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente

sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

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

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^{32} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo halógeno, un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido

por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y el grupo B siguiente,

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4},

grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

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

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por que R^{32} es un átomo de hidrógeno, $-OR^{a7}$ o $-NR^{a7}R^{a8}$ en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por que,

R^{33} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B siguiente

en donde el grupo B es opcionalmente un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente

sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

$-OR^{a7}$ ó $-NR^{a7}R^{a8}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10}, opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^{33} es un átomo de hidrógeno, $-OR^{a7}$ o $-NR^{a7}R^{a8}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C1-10 opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado

precedentemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicacienes 8 a 12, caracterizado por que,

R^{a7} y R^{a8}

son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B siguiente en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es el átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados

del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

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

R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, grupo $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a2}COOR^{a3}$ y $-COOR^{a1}$

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado por que,

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado por que R^4 es un átomo halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo nitro, un átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, un grupo haloalquilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, grupo $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ ó $-NR^{a1}COR^{a3}$

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la

reivindicación 5, caracterizado por que R^6 es un átomo halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que m es 0 o 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^1 es un grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A siguiente

en donde grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, un grupo $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, grupo $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$

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

un sustituyente seleccionó de $-NR^{a4}R^{a5}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, un grupo $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido

por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, o

un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$,

$-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$ (en donde R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} y grupo A son iguales a los definidos anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado por que,

R^1 es que un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente

sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 5 caracterizado por que se selecciona del grupo que consiste de los compuestos siguientes:

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-1),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-2),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metansulfonilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-3).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-imidazol-1-yletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-4),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-dimetilcarbamoilmetil-4-

oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-5),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilcarbamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-6),

Ácido 1-carbamoilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-7).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-8),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-sulfamoilmetil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-9),

Ácido 1-(2-carboxietil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-10),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-naftalen-1-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-11).

Metil éster de ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-12),

Ácido 1-(2-carbamoiletil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-13),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-(2-oxopropil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-14).

Ácido 1-bencil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-15),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-fenetil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-16),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(3-fenilpropil)-4-oxo-1,4-

dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-17).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-isobutil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-18),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(4-fenilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-19),

Ácido 1-bifenil-2-ilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-20),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(4-hidroxibutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-21).

Ácido 1-Benzo[b]tiofen-2-ilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-22),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-23),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-dimetilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-24),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(3-hidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-25).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-26),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-27),

Ácido 1-carboximetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-28),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-[2-(4-metiltiazol-5-il)-etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-29).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-30),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metilsulfanyletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-32),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-33),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(5-hidroxipentil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-34).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-35),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-36),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-37),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-propil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-38),

Ácido 1-butil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-39).

Ácido 1-ciclopentilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-40),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metansulfoniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-41),

Ácido 1-ciclohexilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-42),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-

oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-43).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-44),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-(2-piridin-2-iletil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-45),

Ácido 1-(2-aminoetil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-46),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-47).

Ácido 1-(2-acetilaminoetil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-48),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-etoxicarbonilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-49),

Ácido 6-(2,3-Difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-50),

Ácido 6-(2-cloro-4-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-51),

Ácido 6-(2-clorobencil)-4-oxo-1-fenetil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-65).

Ácido 6-(2-cloro-3-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-66),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilsulfanilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-68),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metansulfonilmetil-4-oxo-

1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-69),

Ácido 1-terc-butilsulfamoilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-70).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-71),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-dimetilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-72),

Ácido 6-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-73),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2,3-Dihidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-74),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-sulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-75).

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-metilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-76),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-dimetilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-77),

Ácido 6-(2-cloro-3-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-79),

Ácido 6-(2-Bromobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-80),

Ácido 6-(2-cloro-3-metoxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-82),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-(2-metansulfonilbencil)-4-oxo-

1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-85),

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

Ácido 6-(2-clorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-87),

Ácido 6-(2-cloro-5-metilsulfanilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-92),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-4-oxo-6-(2-trifluorometiloxibencil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-93),

Ácido 6-(2-cloro-5-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-97),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-99),

Ácido 6-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-100),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-101),

Ácido 1-ciclopropil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-102),

Ácido 1-amino-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-1),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metoxicarbonilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-2),

Ácido 1-acetilamino-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-3),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metansulfonilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-4),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(N-metansulfonil-N-metilamino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-5),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-6),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-7),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-etilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-8),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-1),

Ácido 6-(3-cloro-2-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-2),

Ácido 6-(3-cloro-2-metoxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-3),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-4),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-5-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-5),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-6),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-(2-metilaminobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-7),

Ácido 6-(2-Dimetilaminobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-8),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-9),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-10),

Ácido 1-ciclobutil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-12),

Ácido 1-ciclopentil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-13),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-14),

Ácido 6-(2-dimetilsulfamoilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-16),

Ácido 6-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-17),

Ácido 6-(2-carboxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-18),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-(2-metilsulfamoilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-19),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-20),

Ácido 7-cloro-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-21),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-trifluorometil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-22),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-23),

Ácido (R)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-24),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-trifluorometil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-25),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-26),

Ácido 7-ciano-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-27),

Ácido 6-(2-etilmetilaminobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-28).

Ácido 6-[2-(N-metil-N-propilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-29),

Ácido 6-[2-(N-bencil-N-metilamino)bencil]-1-(2-

hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-30),

Ácido 6-[2-(N-Metansulfonil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-31),

Ácido 6-[2-(N-Isopropil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-32),

Ácido 1-terc-butil-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-33),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-34),

Ácido 8-amino-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-35),

Ácido 7-carboxi-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-36),

Ácido 6-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-37),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-dimetilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-38),

Ácido 8-Acetilamino-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-

hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-39),

Ácido 5-ciano-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-40),

Ácido 6-[2-(N-acetil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-41),

Ácido 6-(2-dietilaminobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-42),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-43),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-44),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7,8-dimetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-45),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-47),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-48),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-

oxo-7-propiloxi-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-49),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-(dimetilaminometileneamino)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-50),

Metil éster de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-51),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-fenoxi-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-52),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-53),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-propilamino-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-54),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-55),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-56),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

(Ejemplo 3-57),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-propiloxi-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-58),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-59),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-60),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-61),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-dimetilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-62),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-ciclohexilmetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-63),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-dietilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-64),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-metilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-65),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-pirrolidin-1-il-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-66),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-67),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-68),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-ciclohexilmetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-69),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-70),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-71),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-72),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-73).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-

metiletil)-7-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-74),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-75),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-(2-hidroxietiloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-76),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-(3-hidroxipropiloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-77),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-hidroxietilamino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-78),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-79).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-80),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-81),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

(Ejemplo 3-82),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-83),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-84).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-bencilo-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-85),

Ácido 6-(2-cloro-5-metansulfonilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-1),

Ácido 6-(2-etilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-4),

Ácido 6-(2-cloro-5-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-5).

Ácido 6-(2-cloro-5-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-6),

Ácido 6-(5-Bromo-2-clorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-7),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-9),

Ácido 6-(2-cloro-5-hidroxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-11),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-5-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-12),

Ácido 6-(2-etoxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-13),

Ácido 6-(2-hidroxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-14),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-metil-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-15).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-16),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-17),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-18),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-19),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-20),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

(Ejemplo 4-21),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-22),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-23),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-24),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-25),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-26),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-27),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-28),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-metilsulfanil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-29),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-30),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-31),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-32),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-33),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-34),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-35),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-36),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-37),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-

(hidroximetil)butil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-38),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-39),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-40),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-41),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-42),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-43),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-44),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-45),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-

carboxílico (Ejemplo 4-46),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-47),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-48),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-49),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-50) y

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-52),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Una composición farmacéutica caracterizada por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Un inhibidor de integrasa caracterizado por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

25. Un agente antiviral caracterizado por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

26. Un agente anti-VIH caracterizado por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicacines 5 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

27. Una composición anti-VIH caracterizada por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro o más tipos de sustancia activa anti-VIH como ingrediente activo.

28. Un agente anti-VIH caracterizado por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, para la terapia de combinación de múltiples droga con otro(s) agente(s) anti-VIH.

29. Una aplicación de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizada por que se aplica para la producción de un agente anti-VIH.

30. Una aplicación de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizada por que se aplica para la producción de un inhibidor de integrasa.

31. Una aplicación de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizada por que se aplica para la producción de un agente antiviral.

32. Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa de VIH, caracterizado por que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero.

33. Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa de VIH de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado por qué además comprende administrar una cantidad eficaz de por lo menos un producto activo anti-VIH diferente a dicho mamífero.

34. Un método para inhibir la integrasa caracterizado por que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero.

35. Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa de virus caracterizado por que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero.

36. Una composición anti-VIH caracterizada por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

37. Una composición farmacéutica para inhibir la integrasa caracterizada por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

38. Una composición antiviral caracterizada por que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

39. Un paquete comercial caracterizado por que comprende una composición de acuerdo con la reivindicación 36 y un material escrito asociado con el mismo, declarando el material escrito que la composición puede o debe usarse para

la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa de VIH.

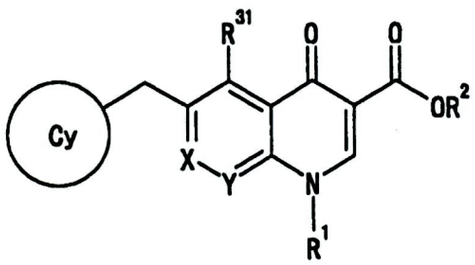
40. Un paquete comercial caracterizado por que comprende una composición de acuerdo con la reivindicación 37 y un material escrito asociado con el mismo, declarando el material escrito que la composición puede o debe usarse para inhibir la integrasa.

41. Un paquete comercial caracterizado por que comprende una composición de acuerdo con la reivindicación 38 y un material escrito asociado con el mismo, declarando el material escrito que la composición puede o debe usarse para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa viral.

X-94
17250

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.

656

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

P1087

1254

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 18,775
FECHA : MARZO 3 DE 2008

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483210	03/03/2008	1,763,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

660

1255

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 18,776
FECHA : MARZO 3 DE 2008

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

?OSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483210	03/03/2008	1,763,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	140,000.00
		TOTAL : $	140,000.00

SON: CIENTO CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

66

1254
1256

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 18,777
FECHA : MARZO 3 DE 2008

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

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483210	03/03/2008	1,763,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82	INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	140,000.00
			TOTAL : $	140,000.00

SON: CIENTO CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

662

1257

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 18,778
FECHA : MARZO 3 DE 2008

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

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483210	03/03/2008	1,763,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82	INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	140,000.00
			TOTAL : $	140,000.00

SON: CIENTO CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

663

4926-FNPCT, 4929-FNPCT

1087

1256 1258

PODER

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

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

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

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

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

Dado y firmado hoy 7 de Junio de 2004

en Tokyo, JAPON

por Teruo DAITO

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

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Japan Tobacco Inc.

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

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

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

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

Given and signed this June 7, 2004

in Tokyo - JAPAN

By Japan Tobacco Inc.

Teruo Daito

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

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

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
ABOGADOS COLOMBIA

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

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogota, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

664

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Katsuyuki YAMAGUCHI

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki YAMAGUCHI, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. JUN. 14. 2004

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 02041

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI
For the Minister for Foreign Affairs

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES
NOTARIA CUARENTA

1255
1260

認証登簿平成１６年第100号

嘱託人大東輝雄は、本公証人の面前で、別紙編綴の書面に署名した。

よって、これを認証する。

平成１６年３月３１日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号(ミドリ芥川ビル内)

大阪法務局所属

公証人 山口勝之

Registerd No100(2004)

NOTARIAL CERTIFICATE

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

Katsuyuki Yamaguchi

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

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

大阪法務局所属 公証人役場

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogota, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

666

1259 1261

証明書

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

２００４年６月７日

日本たばこ産業株式会社

代表取締役社長　本田　勝彦

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogota, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

667

1260 1262

CERTIFICATE

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

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

KATSUHIKO HONDA
President and Chief Executive Officer

Esta copia coincide con el origin[illegible] que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

668

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Katsuyuki YAMAGUCHI

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki YAMAGUCHI, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. JUN. 14. 2004

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 02042

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogota, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

1262
1264

登簿番号平成１６年第１６８号

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

よって、ここにこれを認証する。

平成１６年６月８日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号（ミドリ芥川ビル）

大阪法務局所属（高槻公証役場）

公証人　山口勝之

大阪法務局所属　公証人役場

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN [illegible] RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

670

1263
1265

Registration Book No.168 (2004)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that :

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

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

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

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

Katsuyuki Yamaguchi

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

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

Esta copia coincide con el origin que tuve a la vista.
Bogota, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

671

1264
1266

総第 1558 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　山口勝之

平成 16 年 3 月 31 日付

平成16年 登簿 第 100 号

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

平成16年6月14日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

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

Date 04. 6.14

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogota, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

672

1265
1267

総第 1559 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　山口勝之

平成 16年 6 月 8 日付

平成16年 登簿 第 168 号

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

平成16年6月14日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

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

Date 04. 6.14

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogota, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

673

1266
1268

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

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

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

Registro No. 100 (2004)

CERTIFICADO NOTARIAL

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

(fdo) ilegible

Katsuyuki Yamaguchi

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

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

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

Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

APOSTILLA

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

1. País: JAPON

Este documento público

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

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL - RESOLUCION
DIA

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

674

1267
1269

4. lleva el sello de Katsuyuki YAMAGUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. el 14 de Junio 2004

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 02041

9. Sello: 10: Firma

(fdo) ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)

CERTIFICADO

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

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA PUBLICA OFICIAL
Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

675

1268
1270

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

Dado hoy día 7 de Junio de 2004

JAPAN TOBACCO INC.

KATSUHIKO HONDA

Presidente y Funcionario Jefe Ejecutivo

Libro de Registro No. 168 (2004)

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que:

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

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

El día 8 de Junio de 2004

En la Oficina del Notario Katsuyuki Yamaguchi

(fdo) ilegible

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
[illegible] - MINJUSTICIA
Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

676

1269
1271

Katsuyuki Yamaguchi

Notario adjunto a la Oficina de Asuntos Legales

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

Takatsuki-shi, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

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

Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

CERTIFICADO 1558

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

Fecha: 04.6.14

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

CERTIFICADO 1559

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

Fecha: 04.6.14

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

APOSTILLA

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

5. País: JAPON

Este documento público

6. ha sido firmado por Katsuyuki YAMAGUCHI

DORA [illegible] DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02[illegible]5/08 Y 04144/97 - MINJUSTICIA

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

677

1270
1272

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

8. lleva el sello de Katsuyuki YAMAGUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. el 14 de Junio 2004

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 02042

9. Sello: 10: Firma

(fdo) ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)

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

Bogotá, Junio 22, 2004.

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
16 ABR 2008
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

678

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD

2004 JUN 24

JEFE DE LE
SANTAFE D

23

ONES
A D.C.



EXTERIORES

041035

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

RESPONSABILIDAD

2004 JUN 24 A

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

1273

CASTELLANOS & CO LTDA
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

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

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO,** mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO,** el poder que me confirió el **JAPAN TOBACCO INC**, con domicilio en **2-1, Toranomon 2-chome, Mlnato-ku, Tokyo 105-8422, JAPON**, debidamente legalizado por Apostilla, el día **14 de Junio de 2004**, bajo los números **02041 y 02042**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud divisional de la Patente PCT Entrada en Fase Nacional en Colombia, para: **"COMPUESTO 4-OXOQUINOLINA Y APLICACIÓN DEL MISMO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA DE VIH"** que se tramita bajo el Expediente No. **04.066.836**

De la Señora Jefe,

Acepto

Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá
PBX: 610 74 20

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá
PBX: 610 74 20

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/gcb/ P1087

AUTENTICACIÓN DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
(Art. 84 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)
Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:
Ximena Castellanos Sbordano
identificado con C.C. 39773330
expedida en: Usaquen y tarjeta profesional de abogado(a) No. 58236 del Consejo
Superior de la Judicatura, con documento dirigido a SIC
y declaró que la firma puesta en éste escrito es suya.

17 ABR. 2008
Firma del declarante

En Bogotá D.C. a
AUTORIZÓ ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Círculo de Santafé de Bogotá, D.C.
NOTARIA 41
Carrera 12 Nº 93-26
AGUSTIN MORALES RIVEIRA

AUTENTICACIÓN DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL
(Art. 84 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)
Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:
Margarita Castellanos Sbordano
identificado con C.C. 39779624
expedida en: Usaquen y tarjeta profesional de abogado(a) No. 70819 del Consejo
Superior de la Judicatura, con documento dirigido a SIC
y declaró que la firma puesta en éste escrito es

17 ABR. 2008
Firma del declarante

En Bogotá D.C. a
AUTORIZÓ ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Círculo de Santafé de Bogotá, D.C.
NOTARIA 41
Carrera 12 Nº 93-26
AGUSTIN MORALES RIVEIRA

1274

1272

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogotá, D.C.,

Abogado
MARGARITA CASTELLANOS A.

ASUNTO	Radicación	04066836
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	1858
	Folios	011

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/JP03/14773
Fecha de Presentación Internal. 22-11-2003.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 284 a 509 (como se radicó inicialmente)

1.2. Reivindicaciones: Folios: 510 a 547 (como se radicó inicialmente)

1.3. Prioridad: Folio 1 (20-11-2002 , JP336843/2002).
(11-03-2003 , JP658077/2003).
(16-05-2003 , JP139616/2003).

1.4. Respuesta del solicitante Folios: 594 a 597

2. Modificaciones no aceptadas *(artículo 34 D.486 y art. 22 Tratado PCT)*

Las modificaciones realizadas sobre la solicitud (capítulo reivindicatorio de los folios 600-660 y la divisional con número de radicación 04066836-1) no son aceptadas por parte de esta Despacho por las siguientes razones:

2.1. Al revisar el capìtulo reivindicatorio de los folios 600-660 y la divisional número 04066836-1 de los folios (912-1247) como respuesta al requerimiento del Articulo 45 de los folios 581-591, se encuentra :

- La materia reclamada en los folios 600-660 (Reivindicaciones 1-28), se encuentra incluida dentro de la materia reclamada en la divisional en los folios 1205-1247 (Reivindicaciones 1-28,36-38). Tal y como se observa en el análisis de patentabilidad del oficio No 15938 folio 590, los compuestos que presentan novedad son los reclamados en las reivindicaciones 5-22. Por lo tanto lo que se pretendió advertir al solicitante era la conveniencia de la restricción de la solicitud a aquellos compuestos que son nuevos.

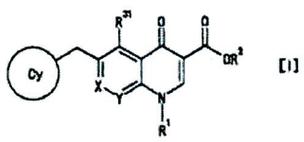
Por lo tanto como quiera que no se acepta el capìtulo reivindicatorio de los folios 600-660 y la divisional 04066836-1, esta dependencia continua pronunciandose sobre el capìtulo reivindicatorio inmediatamente anterior de los folios 510 a 547.

2. Objeto de la invención

- Tìtulo de la solicitud : Compuesto de 4-oxoquinolina y aplicación del mismo como inhibidor de integrasa de VIH.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en :
Compuestos derivados de 4-oxoquinolina.

Reivindicaciones 1-4,28 : Un agente antiVH caracterizado por un compuesto de fòrmula I.



[I]

Reivindicaciones 5-22 : Un compuesto de fórmula II.
Reivindicaciones 23, 37 : Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II.
Reivindicación 24 : Un inhibidor de la integrasa segùn las reivindicaciones 1-22.
Reivindicación 25 : Un agente antiviral segùn las reivindicaciones 5-22.
Reivindicación 26 : Un agente anti-VIH segùn las reivindicaciones 5-22.
Reivindicación 27 : Una composición antiVIH, segùn las reivindicaciones 1-22.
Reivindicación 28: Un agente anti-VIH segùn las reivindicaciones 1-22.
Reivindicaciones 29-31 : De uso.
Reivindicaciones 32-35 : Un método de tratamiento.
Reivindicación 36 : Una composición anti-VIH según las reivindicaciones 5-22.
Reivindicación 38: Una composición antiviral según las reivindicaciones 5-22.
Reivindicaciones 39-41 : Un paquete comercial.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que se caracterizan por tener una actividad inhibitoria de la integrasa como agentes anti-VIH eficaz.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fòrmula I, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El objeto de la invenciòn definido anteriormente se clasificò de acuerdo con la Clasificaciòn Internacional de Patentes (IPC) : C07D215/56; C07D401/06; C07D409/06;C07D417/04;A61K31/4709;A61K31/5377;A61K31/4375;A61P31/12; A61P31/18.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción *(artículo 28 D. 486)*

Claridad :

- El tèrmino "pro-droga " del folio 352 debe ser eliminado , ya que los grupos estructurales que lo conforman no pueden ser claramente identificados. Se solicita hacer la aclaraciòn o correcciòn respectiva.

3.2. Reivindicaciones *(artículo 30 D 486)*

- Claridad:

  En las reivindicaciones 1-4, se caracteriza una actividad farmacològica "Un agente antiviral o un inhibidor de integrasa o un agente anti-VIH" por un compuesto.

  Las reivindicaciones 1 y 5 y en consecuencia sus dependientes son amplias y especulativas en el sentido que existen mùltiples posibilidades de sustitución a nivel de los compuestos de fòrmula I y II para los radicales Cy, R1, R4-R6,R31-R33 especificados de acuerdo con los parámetros de sustitución señalados. Adicionalmente se encuentran tèrminos como : Anillo de carbono C3-C10, grupo heterociclico , ya que no se especifica si estos son saturados o insaturados, y adicionalmente en el caso de heterociclico no se define el nùmero de miembros, tamaño, si es monocìclico o biciclico y los heteroàtomos que lo pueden llegar a conformar.

  Por este motivo la caracterìstica esencial de las moléculas que corresponden a las estructuras de fòrmulas I y II no es representativa . Se le requiere al solicitante en lo posible definir o especificar las sustituciones (si es por ejemplo pirrol,pirrolidina, fenilo, etc..) y que son relevantes para la invenciòn.

  Las reivindicaciones 24-26 y 28, reclaman nuevamente materia ya reivindicada sin aportar ninguna caracterìstica tècnica adicional.

  Las reivindicaciones 36-38, reclaman nuevamente una composición farmacèutica de un compuesto de fòrmula II , reclamada en la reivindicación 23 sin aportar ninguna caracterìstica técnica adicional.

  La reivindicación 27 es amplia y especulativa cuando se refiere a una composición que comprende un compuesto de fòrmula I y II con "otro o màs tipos de sustancia activa anti-VIH". Existen múltiples posibilidades de composiciones obtenidas de la combinación de los compuestos reivindicados con otro o màs tipos de sustancia activa anti-VIH . Se le requiere al interesado definir o especificar las composiciones que son relevantes para la invenciòn.

4. Unidad de invención *(artículo 25 D 486)*

Se aclara que de acuerdo al Art 25, el paquete comercial de las reivindicaciones 39-41 , no presentan un concepto único inventivo, ya que los elementos que

conforman el "paquete comercial" se caracterizan por estar dentro de un mismo paquete, màs no por ser un conjunto de elementos necesarios para efectuar una función ùnica. Por lo tanto carecen de unidad inventiva.

5. Excepción a la patentabilidad *(artículo 20 D486 literal a)-d))*

- Se aclara que , de acuerdo al Art 20 literal d) el método terapéutico de las reivindicaciones 32-35 , no es patentable.

6. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso *(artículos 14 y 21 D 486)*

Se aclara que, de acuerdo con el Art 14 , el uso de las reivindicaciones 29-31, no es patentable.

7. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 20 de Noviembre de 2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US3472859	1-ALKYL-1,4-DIHYDRO-4-OXO-3-QUINOLINE-CARBOXYLIC ACIDS AND ESTERS.	14-10-1969
D2	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Tabla VI, Vol 15 ,No 3 pag 237.	IRREVERSIBLE ENZYME INHIBITORS 191.+,1 HYDROPHOBIC BONDING TO SOME DEHYDROGENASES BY 6-,7-,OR 8-SUBSTITUTED 4-QUINOLINE -3-CARBOXYLIC ACIDS.	1972
D3	WO0204444	HETEROCYCLE CARBOXAMIDES AS ANTIVIRAL AGENTS.	17-01-2002.
D4	WO0040561	QUINOLINE CARBOXAMIDES AS ANTIVIRAL AGENTS	13-07-2000.
D5	WO0198275	1-ARYL-4-OXO-1,4-DIHYDRO-3-QUINOLINE CARBOXAMIDES AS ANTIVIRAL AGENTS.	27-12-2001
D6	US5688971	ARYL GROUP-OR AROMATIC HETEROCYCLIC GROUP SUBSTITUTED AMINOQUINOLONE DERIVATES AND ANTI-HIV AGENT.	18-11-1997

8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

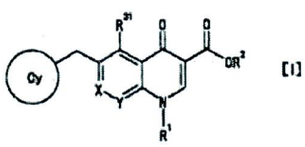
8.1. Novedad (artículo 16 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

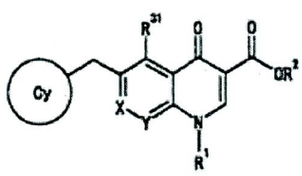
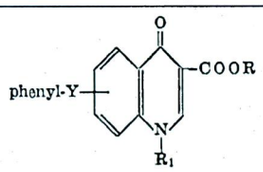
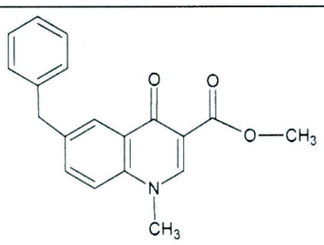
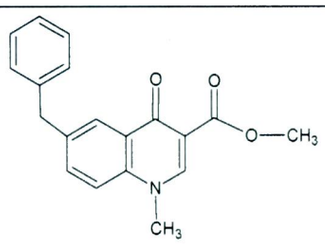
La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 04066836 se refiere a:

Para las reivindicaciones 1-4,28.

Compuestos de fórmula general (I)



D1 (Folios 557-558) , enseña compuestos derivados de 4-oxoquinolinas caracterizadas por tener propiedades antibacteriales y antifúngicas. .

SOLICITUD	D1
	
 En donde: Cy es un anillo de carbono C3-C10 (fenilo). R^1 : es alquilo C_1-C_{10} R^2 : es alquilo C_1-C_4 R^{31} : Es hidrógeno. X es CR^{32} y Y es CR^{33}, en donde R^{32} y CR^{33} son hidrógeno.	 En donde: Y es CH_2. R_1 es alquilo bajo R es alquilo bajo.

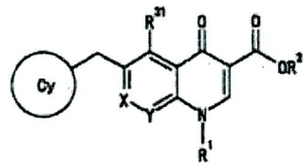
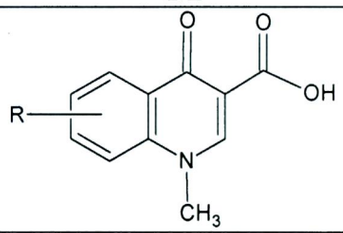
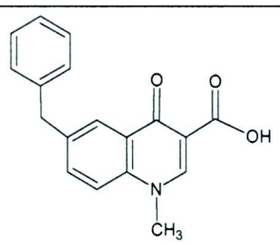
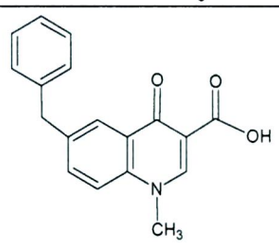
Este compuesto específico de la anterioridad D1 (Folios 557, columna 1, lìneas 46-57 y Folio 558, columna 11 ejemplo 8, lìneas 1-2 y 10-11) es igual a los compuestos de la presente solicitud. Si se mira el aparte descriptivo de la solicitud, se puede apreciar que puede haber más compuestos idénticos a compuestos de la actual solicitud, al hacer los correspondientes reemplazos de grupos sustituyentes.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado en 1-4,28 era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

D2 (Folio 559) , enseña compuestos derivados de 4-oxoquinolinas caracterizadas por ser inhibidores de la deshidrogenasa.

1279

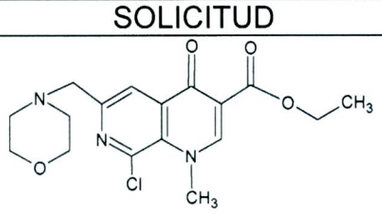
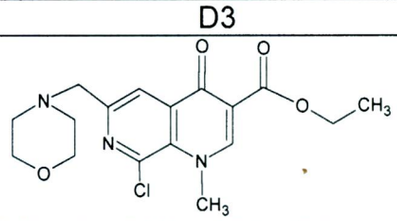
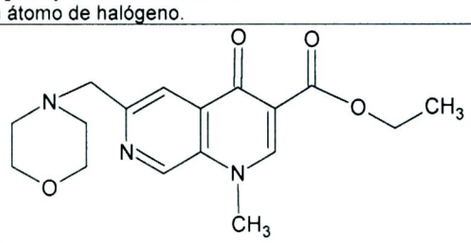
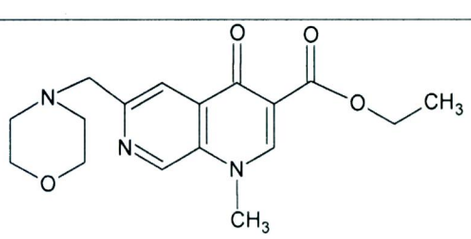
1277

SOLICITUD	D2
 [I]	
	
En donde: Cy es un anillo de carbono C3-C10 (fenilo). R^1 : es alquilo C_1-C_{10} R^2 : es hidrógeno. R^{31} : Es hidrógeno. X es CR^{32} y Y es CR^{33}, en donde R^{32} y CR^{33} son hidrógeno.	En donde: R es 6-$C_6H_5CH_2$

Este compuesto específico de la anterioridad D2 (Folio 559, tabla VI, compuesto 25) es igual a los compuestos de la presente solicitud.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado en 1-4,28 era conocido en D2 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

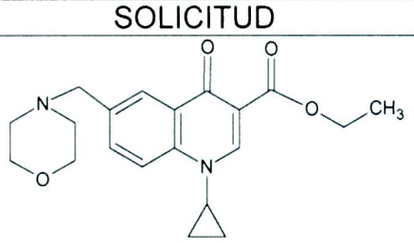
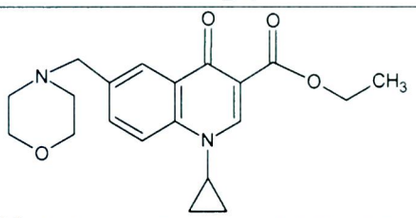
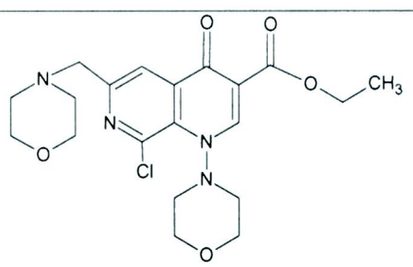
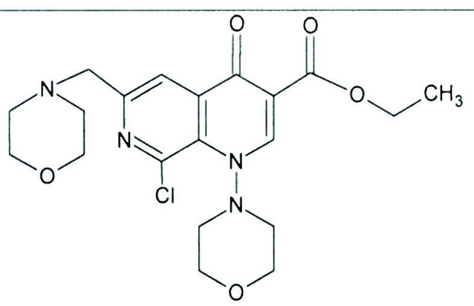
D3 (Folios 560-563) , enseña carboxamidas heterocíclicas caracterizadas por ser agentes antivirales principalmente párale virus del herpes.

SOLICITUD	D3
	
En donde : Cy es un anillo heterocíclico saturado con un àtomo de nitrógeno y otro de oxìgeno. R^1 esalquilo C_1-C_{10}. R^2 esalquilo C_1-C_4 , R^{31} es hidrógeno. X es Nitrógeno y Y es CR^{33} en donde R^{33} es un átomo de halógeno.	Etil 8-chloro-1-metil-6-(4 morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridina-3-carboxilato **Compuesto de la preparación 45.**
	
En donde : Cy es un anillo heterocíclico saturado con un àtomo de nitrógeno y otro de oxìgeno. R^1 esalquilo C_1-C_{10}. R^2 esalquilo C_1-C_4 , R^{31} es hidrógeno. X es Nitrógeno y Y es CR^{33} en donde R^{33} es hidrógeno.	Etil -1-metil-6-(4 morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridina-3-carboxilato **Compuesto de la preparación 46.**

Estos compuestos específicos de la anterioridad D3 (Folios 562 y 563, líneas 21-24) son iguales a los compuestos de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de los sustituyentes.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado en 1-4,28 era conocido en D3 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

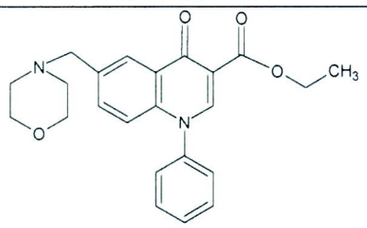
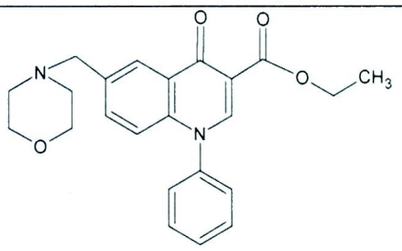
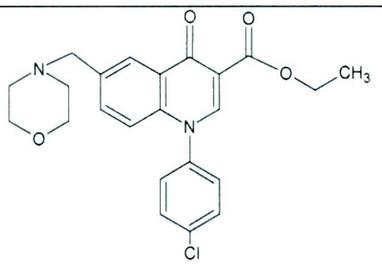
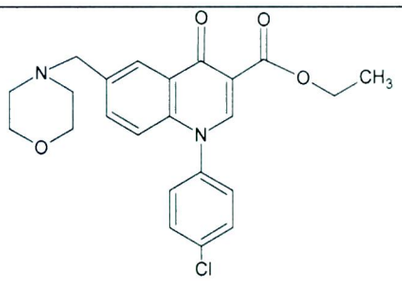
D4 (Folios 564-566) , enseña carboxamidas de quinolinas caracterizadas por ser agentes antivirales principalmente para el virus del herpes.

SOLICITUD	D4
 En donde : Cy es un anillo heterocíclico saturado con un àtomo de nitrógeno y otro de oxìgeno. R^1 es un anillo de carbono C_3-C_{10}. R^2 esalquilo C_1-C_4 , R^{31} es hidrógeno. X y Y son CR^{32} y CR^{33} respectivamente en donde R^{32} y R^{33} son hidrógeno.	 Etil-1-ciclopropil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolina-carboxilato **Compuesto de la preparación 25.**
 En donde: En donde : Cy es un anillo heterocíclico saturado con un àtomo de nitrógeno y otro de oxìgeno. R^1 es un grupo heterocíclico saturado con un àtomo de nitrógeno y otro de oxìgeno. R^2 esalquilo C_1-C_4 , R^{31} es hidrógeno. X y Y son CR^{32} y CR^{33} respectivamente en donde R^{32} y R^{33} son hidrógeno.	 Etil -1-(4-morfolin)-6-(4 morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinacarboxilato **Compuesto de la preparación 56.**

Estos compuestos específicos de la anterioridad D4 (Folios 565 líneas18-24 y 566, líneas 1-6) son iguales a los compuestos de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de los sustituyentes.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado en 1-4,28 era conocido en D4 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

D5 (Folios 567-576) , enseña carboxamidas de quinolinas caracterizadas por ser agentes antivirales principalmente párale virus del herpes.

SOLICITUD	D5
 En donde : Cy es un anillo heterocíclico saturado con un àtomo de nitrógeno y otro de oxìgeno. R^1 es un anillo de carbono C_3-C_{10}. R^2 esalquilo C_1-C_4 , R^{31} es hidrógeno. X y Y son CR^{32} y CR^{33} respectivamente en donde R^{32} y R^{33} son hidrógeno.	 Etil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-3-quinolina-carboxilato **Compuesto de la preparación 6a.**
 En donde: En donde : Cy es un anillo heterocíclico saturado con un àtomo de nitrógeno y otro de oxìgeno. R^1 es un anillo de carbono C_3-C_{10}.sustituido por halógeno. R^2 esalquilo C_1-C_4 , R^{31} es hidrógeno. X y Y son CR^{32} y CR^{33} respectivamente en donde R^{32} y R^{33} son hidrógeno.	 Etil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-(4-cloro-fenil)-1,4-dihidro-3-quinolina-carboxilato **Compuesto de la preparación 6d.**

Estos compuestos específicos de la anterioridad D5 (Folios 568 líneas27-30 y 570, líneas 4-5) son iguales a los compuestos de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de los sustituyentes. Si se mira las preparaciones de la (6a - 6p) de dicha anterioridad, se puede apreciar que puede haber más compuestos idénticos a compuestos de la actual solicitud, al hacer los correspondientes reemplazos de grupos sustituyentes.

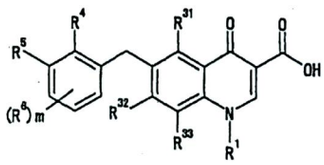
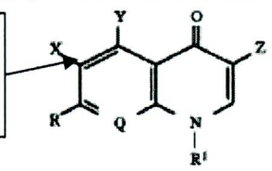
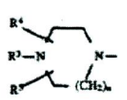
Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado en 1-4,28 era conocido en D5 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

El inhibidor de integrasa de la (reivindicación 24) y la composición de la (reivindicación 27) no sn nuevos porque el componente que lo caracteriza no es nuevo.

8.2. Nivel inventivo *(artículo18 D486)*

Se procede sobre las reivindicaciones 5-22 que no son afectadas por novedad realizar el análisis de nivel inventivo en donde se reclaman compuestos de fórmula II.

El documento del estado de la técnica màs cercano es D6(Folios 557-580) que divulga , derivados quinolona sustituidos , caracterizados por inhibir la replicación del virus del VIH

SOLICITUD	D6
 [II]	Diferencia con la actual solictud 
Según la reivindicación 5	Según el aparte descriptivo.
R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la reivindicación. R1 es un anillo de carbono C3-C10, un grupo heterociclico, un grupo alquilo.	X es hidrógeno o halógeno. Z es COOH R1 es un grupo cicloalquilo .un alcoxi bajo, un grupo arilo , un grupo heteromonociclico, un grupo alquilo etc...
R33 es un àtomo de hidrógeno, un àtomo de halògeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi.	Q es  en donde R2 es hidrógeno,un àtomo de halògeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi.
R32 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, nitro, un grupo heterociclo opcionalmente sustituido .	R es un grupo de fòrmula 
R31 es un àtomo de hidrógeno, un àtomo de Halògeno, un grupo alquilo, un grupo amino	Y es un grupo hidrógeno, un àtomo de halògeno, un grupo amino, un grupo alquilo.

La solicitud se diferencia de D6 en que los derivados de 4-oxoquinolona se encuentran sustituidos en la posición 6 por un grupo bencilo sustituído.

Al revisar los datos reportados por el solicitante y compararlos con los datos para los compuestos del estado de la técnica más cercano encontramos lo siguiente:

En el folio 580, columna 43 Tabla 28 se encuentran datos para los compuestos 1-70, que estructuralmente son los màs cercanos a la estructura actualmente reclamada . La concentración EC50 reportada para estos se encuentra en un rango de 0.015µg/mL- 0.5 µg/mL. Al realizar la conversión de dicha concentración a µM, el rango de dichos compuestos se encuentra entre 0.02-1 µM.

En cuanto a los datos reportados por el solicitante en los folios 461-465 observamos:
En la tabla 5 se encuentran datos entre los rangos de 0,013 µM- 0,79 µM.
En la tabla 6 se encuentran datos entre los rangos de 0,0033-0,79 µM.(Los ejemplos 3-23 , 3-33, 3-44,3-47,3-49,3-53,3-54,3-55,3-58,3-59,3-60,3-61,3-67,3-69,3-72,3-73,3-74,3-76,3-77,3-79,3-80 se encuentran por debajo del rango de 0.01 µM).
En la tabla 7 se encuentran datos entre los rangos de 0,0015-0.86 µM (Los ejemplos 4-16 a 4-50 se encuentran por debajo del rango de 0,01 µM).

Por lo tanto se puede concluir que los compuestos reclamados en la actual solicitud que presentan un nivel inventivo son aquellos que se encuentran en un rango menor o igual a 0.01 µM.

9. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En cuanto al análisis de nivel inventivo realizado por el solicitante en donde afirma que "el documento D6 en la columna 43, líneas 61-65 revela que los 9 compuestos mostrados en las tablas 29-30 conocidos por tener una actividad antibacterial , presentan una actividad anti-VIH extremadamente baja y por lo tanto no son útiles para el tratamiento de VIH. Los compuestos de la presente invenciòn presentan una diferencia estructural en la posición 6 donde se encuentra un grupo bencilo lo que hace que estos tengan una elevada actividad anti-VIH. Màs aùn los compuestos presentan un IC50 menor a 1 µM, no mayor a 0.1 µM y no màs de 0.01 µM" encontramos que :

Primero la comparación que realiza el solicitante con las tablas 29 y 30 es errónea, ya que los compuestos enunciados en estas sirvieron de comparación con los reclamados en el documento US5688791 . La comparación que realizo este Despacho es frente a los compuestos desglosados en la tabla 28. El solicitante coincide en que la diferencia estructural de los compuestos de la presente invenciòn con D6 radica en el sustituyente en la posición 6. Sin embargo y tal como se demuestra en el análisis de patentabilidad en el numeral 8.2, dentro de la solicitud existen compuestos que se encuentran dentro del rango comprendido en el estado de la tècnica (>0.01 µM), los cuales no estarìan aportando o mostrando una ventaja diferente a la ya conocida. A los compuestos que este Despacho le reconoce una ventaja tècnica son aquellos que se encuentran por debajo de 0.01 µM.

En conclusión es importante que el solicitante restringa su solicitud a los compuestos que presentan nivel inventivo.

10. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US3472859	1-4,24,27-28	Novedad
D2	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Tabla VI, Vol 15 ,No 3 pag 237.	1-4,24,27-28	Novedad
D3	WO0204444	1-4,24,27-28	Novedad
D4	WO0040561	1-4,24,27-28	Novedad
D5	WO0198275	1-4,24,27-28	Novedad
D6	US5688971	5-23,25-26,36-38	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 13 FEB. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 11	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código No. 202075

1283
1285

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señora
Jefe de la División de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Desarrollo Económico
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-066836 -00006-0000
Fecha: 2009-05-13 15:32:32 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 252

Ref.: Expediente No. **04.066.836**
Solicitud de Patente de Invención para: **COMPUESTO 4-OXOQUINOLINA Y APLICACION DEL MISMO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA DE VIH**
Solicitante: **JAPAN TOBACCO, INC**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. 1858 notificado por fijación en lista el 13 de febrero de 2009 correspondiente al examen de fondo, estando dentro del término legal en los siguientes términos:

Claridad de la Descripción

En atención a la observación de su Despacho, presento nueva descripción en donde se borró el término "pro-droga".

Claridad de las reivindicaciones

Pongo a consideración de su Despacho nuevas reivindicaciones 1 a 8, de tal manera que la materia reivindicada se presenta de forma clara y concisa y se encuentra enteramente sustentada por la descripción. Más específicamente, se eliminaron las reivindicaciones objetadas por ser amplias y especulativas.

1284
1286

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Unidad de invención

En adición a las modificaciones ya mencionadas, se eliminaron las reivindicaciones 39 a 41 que, según la observación del señor examinador, no presentaban un concepto único inventivo.

Excepciones de patentabilidad

El nuevo capítulo reivindicatorio no hace referencia a un método terapéutico y por lo tanto no recae dentro las excepciones de patentabilidad contempladas por el Artículo 20 de la Decisión 486.

Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto

Con el objeto de superar las objeciones hachas por ese Despacho se eliminaron las reivindicaciones 29 a 31 relativas a un uso.

Novedad

En cuanto a la novedad, su Despacho objetó la las reivindicaciones 1-4, 24, 27 y 28 por encontrase reveladas en estado de la técnica.

Teniendo en cuenta que las reivindicaciones 1-4, y 27 a 28 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio, la objeción por novedad debe tenerse como superada.

Nivel inventivo

Teniendo en cuenta que ese despacho reconoce una ventaja técnica a los compuestos que se encuentran por debajo de 0.01μm, el pliego reivindicatorio se ha limitado a los compuestos que tienen una actividad inhibitoria de la integrasa del VIH (IC_{50}) no mayor a 0.01 μm.

Así entonces, el nuevo capítulo reivindicatorio cumple con el requisito de nivel inventivo estipulado por el Artículo 18 de la Decisión 486.

1285
1287

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

En consecuencia, teniendo en cuenta que todas las objeciones de su Despacho han sido superadas con la modificación del capítulo reivindicatorio y, que la invención se ha limitado a los compuestos para los cuales se reconoce la actividad inventiva, solicito conceder el privilegio de patente a la presente invención.

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio
- Formato de Modificaciones
- Recibos de Pago

De la Señora Jefe,

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No.**70819** del C. Sup. de la Judicatura
Calle 94 A No. 7 A - 09
Teléfonos: 610 74 20

Bogotá, D.C., 13 MAYO 2009

1286 1288

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

① SOLICITUD DE:

☐ **Corrección de Errror Material** ☒ **Modificación a una solicitud**

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: JAPON

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③ REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: Calle 94 A No. 7 A-09

Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706

E-mail: mail@alvarocastellanos.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39'779.654 Cual TPA 70,819

④ Número de Expediente: 04.066.836

⑤ Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nueva descripción y nuevo capítulo reivindicatorio al cual solicito se otorgue el privilegio de patente.

⑥ Comprobante de pago No. 09 - 33,700 **Fecha** 07/05/2009

⑦ Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa.
☒ Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
☒ Nuevo capítulo reivindicatorio
☒ Nueva descripción

⑧ **NOMBRE** MARGARITA CASTELLANOS A. **FIRMA** Margarita Castellanos
CC 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - P1087

13 MAYO 2009

4

1287 1289

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 33,700
FECHA : MAYO 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-066836- -00006-0000
Fecha: 2009-05-13 15:32:32 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALi
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 252

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105797436	07/05/2009	4,058,640.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL : $	111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

1288 12990

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. 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),

LANGUAGE=ACL
%°¼@@PJL ENTER

Así mismo me permito solicitar que se efectúe dicha corrección en la base de datos y a su vez me sea expedido el certificado de registro en forma correcta.

Señora Jefe,

Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39,773.330** de Usaquén
T. P. A. No. **58.236** de C.S.J.
Calle **94 A No. 7 A - 09** – Bogotá
Telefono: **6107420**

Dlcr/memoriales/

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.

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Un inhibidor de integrasa que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

4. Un agente antiviral que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

5. Un agente anti-VIH que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

6. Una composición anti-VIH que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

8. Una composición antiviral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

1295
1297

COMPUESTO 4-OXOQUINOLINA Y APLICACIÓN DEL MISMO COMO INHIBIDOR DE INTEGRASA DE VIH

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto 4-oxoquinolina novedoso útil como un agente anti-VIH y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también se refiere a una utilización novedosa de un cierto compuesto 4-oxoquinolina y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como agentes anti-VIH. Más particularmente, la presente invención se refiere a un agente anti-VIH que contiene un compuesto 4-oxoquinolina el cual de manera particular demuestra una acción anti-VIH basada en una actividad inhibitoria de integrasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Técnica anterior

El VIH (el Virus de Inmunodeficiencia Humano (tipo 1)) que pertenece a los retrovirus y éste es un virus que produce el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido).

Los objetivos del VIH son los grupos de células CD4 positivos tales como la célula T auxiliar, macrófago y célula dendrítica y al destruir estas células inmunocompetentes se produce de ésta manera la inmunodeficiencia.

Consiguientemente, un agente farmacéutico que erradique el VIH en el cuerpo o suprima su crecimiento es eficaz para el tratamiento o profilaxis del SIDA.

El VIH posee un gen de ARN bimolecular en una proteína de núcleo, el cual se recubre con una proteína de recubrimiento. El código de ARN para varias enzimas

(proteasa, transcriptasa inversa, integrasa) es característico del virus y lo similar, y ha traducido transcriptasa inversa e integrasa en el núcleo, así como proteasa dentro y fuera del núcleo.

El VIH se acopla e invade una célula de anfitrión, causando la pérdida de recubrimiento, y libera un complejo de ARN e integrasa, y lo similar en el citoplasma. Desde el ARN, el ADN se transcribe por transcriptasa inversa, y una longitud completa de ADN de hebra doble es producida. El ADN es importado dentro del núcleo de la célula anfitrión y es integrado por la integrasa en el ADN de la célula anfitrión. El ADN integrado se convierte a un ARNm por la polimerasa de la célula anfitrión desde la cual las diversas proteínas de ARNm necesarias por formar un virus se sintetizan por la proteasa de VIH y lo similar, y finalmente se forma una partícula del virus, la cual luego sufre brotación y su liberación.

Éstas enzimas específicas del virus se consideran esenciales para el crecimiento del VIH. Estas enzimas están atrayendo la atención como el objetivo del desarrollo de agentes antivirales, y se han desarrollado varios agentes anti-VIH.

Por ejemplo, zidovudina, didanosina, lamivudina y lo similar ya han estado en el mercado como inhibidores de transcriptasa inversa, e indinavir, nelfinavir y lo similar como inhibidores de proteasa.

Además, se utilizó una terapia de combinación de múltiple droga usando estos agentes farmacéuticos

concurrentemente. Por ejemplo, una utilización combinada de dos inhibidores de transcriptasa inversa (zidovudina y didanosine), y una utilización combinada de tres agentes inhibidores de transcriptasa inversa (zidovudina y lamivudina) y un inhibidor de proteasa (nelfinavir) y lo similar han sido aplicados clínicamente. Tal terapia de combinación de múltiples droga se está volviendo una corriente principal de terapia del SIDA (ver, por ejemplo, "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescent". El 13 de agosto de 2001).

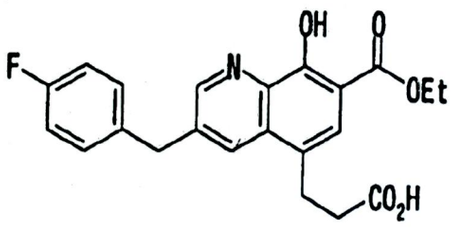
Sin embargo, algunos de estos agentes farmacéuticos so conocido por causar accidentes producidos por medicamentos tales como falla de función del hígado, desórdenes de sistema nervioso central (por ejemplo, vértigo), y lo similar. Además, la adquisición de resistencia a un agente farmacéutico causa un problema. Aun peor, la presencia de un VIH que demuestra resistencia a múltiples droga en una terapia de combinación de múltiples drogas ha sido notificada.

Bajo las circunstancias, un desarrollo adicional de un nuevo agente farmacéutico, particularmente el desarrollo de un agente anti-VIH basado en un nuevo mecanismo, ha sido buscado, en donde se espera el desarrollo de un agente anti-VIH que posee una actividad inhibitoria de integrasa, debido a una característica de la integrasa del retrovirus la cual es una enzima esencial para el crecimiento del VIH.

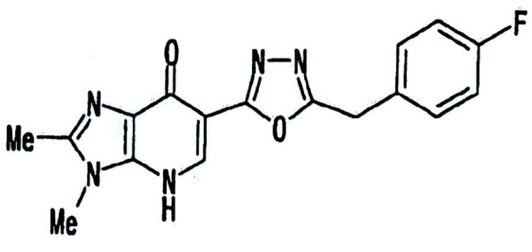
No obstante, no se ha encontrado todavía un inhibidor de integrasa eficaz.

Los compuestos conocidos comparativamente similares al agente anti-VIH de la presente invención se describen a continuación.

La patente WO02/0704865 describe los compuestos siguientes [A], [B] y similares como agentes anti-VIH que poseen actividad inhibitoria de integrasa (ver WO02/0704865 pág. 118, Ejemplo I-62, pág. 203, Ejemplo I-152).

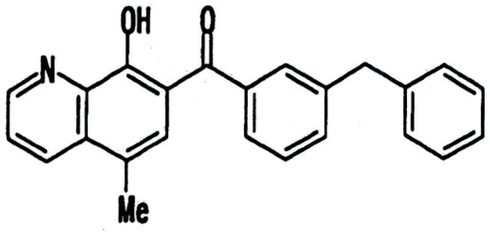


Compuesto [A]



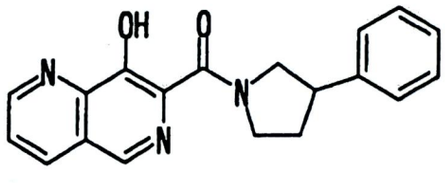
Compuesto [B]

Además, la WO02/36734 describe el compuesto siguiente [C] y lo similar como agentes anti-VIH que poseen un actividad inhibitoria de integrasa (ver WO02/36734, pág. 106, Ej. 3).



Compuesto [C]

Adicionalmente, la WO02/55079 describe el compuesto siguiente [D] y lo similar como agentes anti-VIH que poseen un actividad inhibitoria de integrasa (ver WO02/055079, pág. 79, Ej. 1).

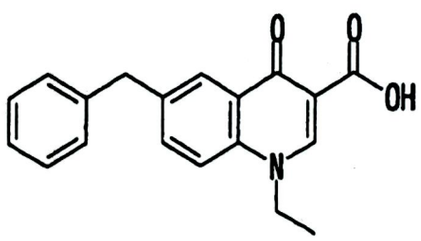


Compuesto [D]

Sin embargo, estas publicaciones no incluyen el compuesto 4-oxoquinolina descripto en la presente descripción, o cualquier descripción que sugiera lo mismo.

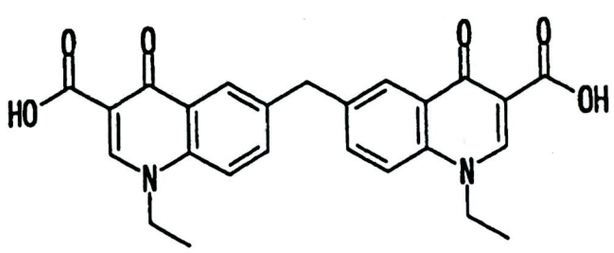
Los compuestos comparativamente similares al compuesto de la presente invención se describen a continuación.

La patente US3.472.859 describe el compuesto siguiente [E] y lo similar como agentes antibacterianos o agentes antimicrobianos (ver US3,472,859, columna 11, línea 10).



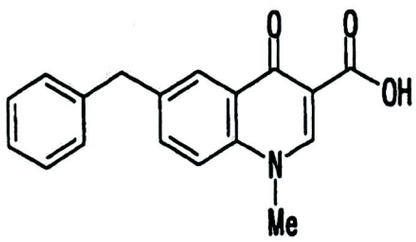
Compuesto [E]

Además, la patente JP-A-48-26772 describe el compuesto siguiente [F] y lo similar como compuestos que poseen una actividad antibacteriana (ver, por ejemplo, JP-A-48-26772, pág. 6, Ejemplo 9; de "KYUSHU KYORITSU UNIVERSITY, Memoirs Department of Engineering", No. 14, pág. 21-32, 1990 de marzo; "Memoirs Kyushu Inst. Tech. (Eng.)" No.14, pág. 13-16, 1984).



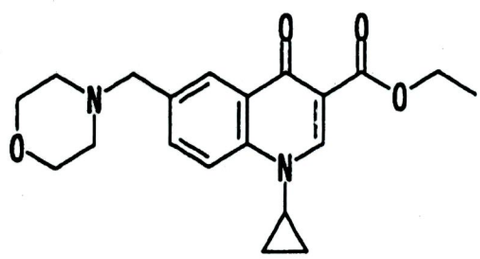
Compuesto [F]

Como los inhibidores de deshidrogenasa, además, el compuesto siguiente [G] y lo similar ha sido evaluado farmacológicamente (ver "Journal of Medicinal Chemistry", tabla 1, vol. 15, No. 3, pág., 235-237, 1972).



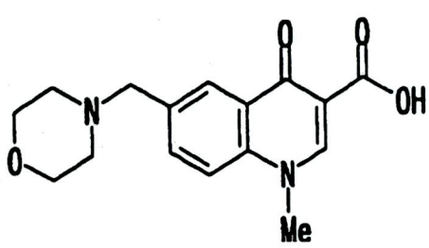
Compuesto [G]

Además, la JP-A-2002-534416 (familia de patentes: WO00/40561, US6.248.739, EP1140850) describe el compuesto siguiente [H] y lo similar como los compuestos intermedios sintéticos para compuestos que poseen una actividad antiviral (ver JP-A-2002-534416, pág. 141, compuesto 60).



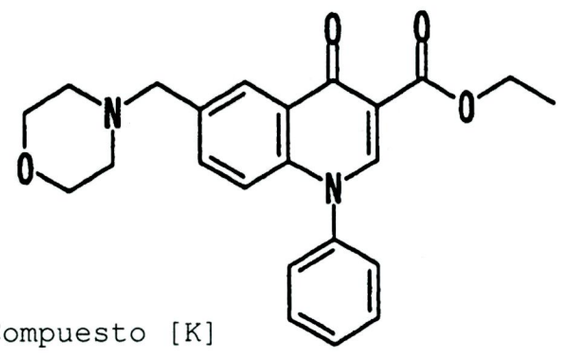
Compuesto [H]

La patente JP-A-2002-534417 (familia de patentes: WO00/40563, US6.248.736, EP1140851) también describe el compuesto siguiente [J] y lo similar como compuestos intermedios sintéticos para compuestos que poseen actividad antiviral (ver JP-A-2002-534417, pág. 34, compuesto 18).



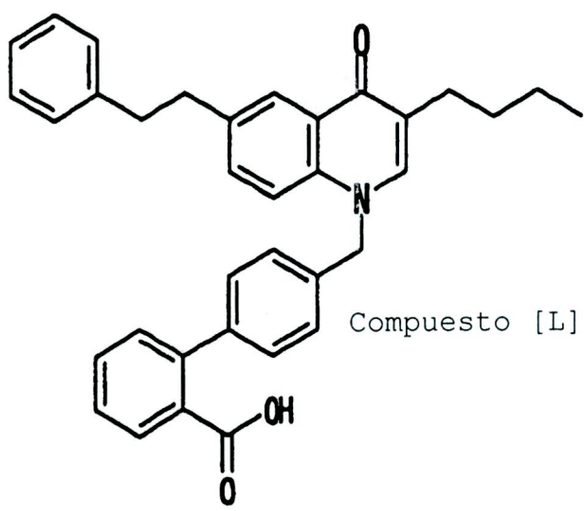
Compuesto [J]

Adicionalmente, la patente WO01/98275 (familia de patentes: US2001/103220) también describe el compuesto siguiente [K] y lo similar como compuestos intermedios sintéticos para compuestos que poseen una actividad antiviral (ver la patente WO01/98275, pág. 39, línea 29).



Compuesto [K]

Además, la patente JP-A-4-360872 (familia de patentes: US5.985.894, EP498721B1) describe el compuesto siguiente [L] y lo similar como compuestos que poseen una acción antagónica contra receptor anti-angiotensina II (ver la patente JP-A-4-360872, pág. 64, Tabla 1)).



Compuesto [L]

Descripción de la invención

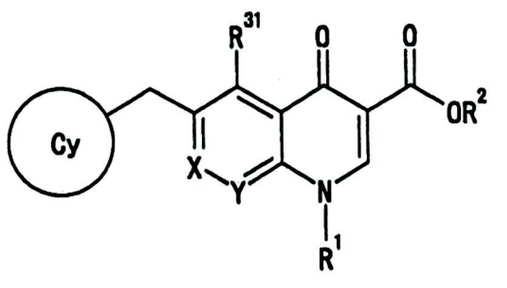
De los resultados basados en las investigaciones farmacológicas y los resultados clínicos obtenidos hasta ahora, un agente anti-VIH eficaz para la profilaxis del ataque del SIDA y el tratamiento del mismo, y particularmente puede ser provisto un compuesto que posee una acción inhibitoria de integrasa como un agente anti-VIH eficaz.

Por consiguiente es un objeto de la presente invención proveer un agente farmacéutico que posee una acción anti-VIH, particularmente un agente farmacéutico que posee una acción inhibitoria de integrasa.

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un esfuerzo para encontrar un compuesto que posea una acción anti-VIH, particularmente un compuesto que posea una acción inhibitoria de integrasa, y completaron la presente invención.

Consiguientemente, la presente invención se describe en los puntos siguientes de (1) a (41).

(1) Un agente anti-VIH que contiene un compuesto 4-oxoquinolina representado por la fórmula siguiente [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo:



[I]

en donde

anillo Cy es un grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A siguiente o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituentes seleccionados del grupo A siguiente

en donde el grupo heterocíclico es un anillo sin saturar o saturado conteniendo, además del átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, el grupo A un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, el grupo $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y el grupo $-NR^{a2}COOR^{a3}$

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

R^1 es un sustituyente seleccionado del grupo B siguiente o un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B siguiente

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados

del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, un $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un Grupo alquilo C_{1-4};

R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un átomo

halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo alcoxilo C_{1-4}, grupo alquilsulfanilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4} o grupo haloalquiloxilo C_{1-4};

X es un C-R^{32} o un átomo de nitrógeno; y

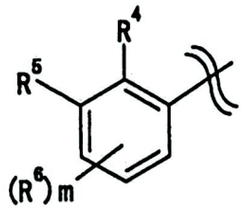
Y es un C-R^{33} o un átomo de nitrógeno.

en donde R^{32} y R^{33} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo ciano, grupo nitro, átomo halógeno, grupo en anillo de carbono C3-10 opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o los grupo alquilo C1-10 opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, $-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, grupo $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ o $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$.

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C1-10 opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4}.

(2) El agente anti-VIH indicado precedentemente (1), en donde X es C-R^{32} e Y es C-R^{33}.

(3) El agente anti-VIH indicado precedentemente (1), en donde el anillo Cy es



en donde

R^4 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del grupo A siguiente

en donde el grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, grupo $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, grupo $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$.

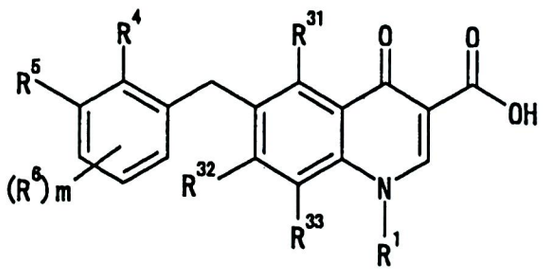
en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4} o grupo bencilo y R^{a3} es grupo alquilo C_{1-4};

R^5 es un sustituyente seleccionado de átomo de hidrógeno y grupo A, y R^4 y R^5 pueden formar un anillo fusionado junto con un anillo benceno al cual sustituyen; y

m es 0 o un entero de valor 1 a 3, y cuando m es 2 o 3, entonces R^6 de cada m puede ser igual o diferente.

(4) El agente anti-VIH indicado precedentemente (1), en donde R^2 es un átomo de hidrógeno.

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



[11]

en donde

R^4 y R^6 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del grupo A siguiente

en donde el grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, grupo $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, grupo $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$

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

R^5 es un sustituyente seleccionado del átomo de hidrógeno y el grupo A indicado precedentemente, y R^4 y R^5 pueden formar un anillo fusionado junto con un anillo de benceno al cual sustituyen;

m es 0 o un entero de valor 1 a 3, y cuando m es 2 ó 3, entonces R^6 de cada m puede ser igual o diferente;

R^1 es un sustituyente seleccionado del grupo B siguiente o un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el de grupo B siguiente

en donde el grupo B es un grupo que consiste de

grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como dos definidos anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, grupo $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, grupo $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente

sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente;

R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo alcoxilo C_{1-4}, grupo alquilsulfanilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4} o un grupo haloalquiloxilo C_{1-4}; y

R^{32} y R^{33}

son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo halógeno, un grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, un grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B indicado precedentemente, OR^{a7}, $-SR^{a7}$, $-NR^{a7}R^{a8}$, un grupo $-NR^{a7}COR^{a9}$, $-COOR^{a10}$ o $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$.

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4}.

(6) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo o grupo alcoxilo C_{1-4}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(7) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (6), en donde R^{31} es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(8) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde

R^{32} y R^{33}

son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo halógeno, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A siguiente,

en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y el grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo halo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$

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

un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3

sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B siguiente

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado

precedentemente,

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

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} y R^{a11} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(9) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde

R^{32} es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo halógeno, un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y el grupo B siguiente,

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

$-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

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

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B indicado precedentemente, R^{a9} es grupo alquilo C_{1-4}, y R^{a10} es átomo de hidrógeno o grupo alquilo C_{1-4},

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(10) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (9), en donde R^{32} es un átomo de hidrógeno, $-OR^{a7}$ o $-NR^{a7}R^{a8}$ en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(11) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (8), en donde

R^{33} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B siguiente

en donde el grupo B es opcionalmente un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo

C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

$-OR^{a7}$ ó $-NR^{a7}R^{a8}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C_{1-10}, opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(12) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (11), en donde

R^{33} es un átomo de hidrógeno, $-OR^{a7}$ o $-NR^{a7}R^{a8}$

en donde R^{a7} y R^{a8} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo B o grupo alquilo C1-10

opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B indicado precedentemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(13) El compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (8) a (12), en donde

R^{a7} y R^{a8}

son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B siguiente en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es el átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente)

opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(14) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde

R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, grupo $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a2}COOR^{a3}$ y $-COOR^{a1}$

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(15) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (14), en donde

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

grupo $-COOR^{a1}$

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(16) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (15), en donde R^4 es un átomo halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(17) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde

R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo fenilo, un grupo nitro, un átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, un grupo haloalquilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, grupo $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$ ó $-NR^{a1}COR^{a3}$

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(18) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde R^6 es un átomo halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(19) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde m es 0 ó 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(20) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (5), en donde

R^1 es un grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del

grupo A siguiente

en donde grupo A es un grupo que consiste de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo halógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo haloalquilo C_{1-4}, grupo haloalquiloxilo C_{1-4}, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, un grupo $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, grupo $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$

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

un sustituyente seleccionó de $-NR^{a4}R^{a5}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, un grupo $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (en donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o no saturado conteniendo, además de átomo(s) de carbono, por lo menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente

sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, o

un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$ (en donde R^{a4}, R^{a5}, R^{a6} y grupo A son iguales a los definidos anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(21) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente (20), en donde

R^1 es que un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B

en donde el grupo B es un grupo que consiste de grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente,

$-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$

en donde R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, y R^{a6} es grupo alquilo C_{1-4}, grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente o grupo heterocíclico (como el definido anteriormente) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A indicado precedentemente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(22) El compuesto 4-oxoquinolina indicado precedentemente en 5, el cual se selecciona del grupo que consiste de los compuestos siguientes:

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-1),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-8-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-2),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metansulfonilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-3).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-imidazol-1-yletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-4),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-dimetilcarbamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-5),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilcarbamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-6),

Ácido 1-carbamoilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-7).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-8),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-sulfamoilmetil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-9),

Ácido 1-(2-carboxietil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-10),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-naftalen-1-ilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-11).

Metil éster de ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-12),

Ácido 1-(2-carbamoiletil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-13),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-(2-oxopropil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-14).

Ácido 1-bencil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-15),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-fenetil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-16),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(3-fenilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-17).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-isobutil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-18),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(4-fenilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-19),

Ácido 1-bifenil-2-ilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-20),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(4-hidroxibutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-21).

Ácido 1-Benzo[b]tiofen-2-ilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-22),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-23),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-dimetilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-24),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(3-hidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-25).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-26),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-27),

Ácido 1-carboximetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-28),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-[2-(4-metiltiazol-5-il)-etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-29).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-30),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metilsulfanyletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-32),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-33),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(5-hidroxipentil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-34).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-morfolin-4-iletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-35),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-36),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-37),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-propil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-38),

Ácido 1-butil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-39).

Ácido 1-ciclopentilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-40),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-metansulfoniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-41),

Ácido 1-ciclohexilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-42),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-43).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-44),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-(2-piridin-2-iletil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-45),

Ácido 1-(2-aminoetil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-46),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-47).

Ácido 1-(2-acetilaminoetil)-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-48),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-etoxicarbonilaminoetil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-49),

Ácido 6-(2,3-Difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-50),

Ácido 6-(2-cloro-4-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-51),

Ácido 6-(2-clorobencil)-4-oxo-1-fenetil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-65).

Ácido 6-(2-cloro-3-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-66),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilsulfanilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-68),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metansulfonilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-69),

Ácido 1-terc-butilsulfamoilmetil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-70),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-71),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-dimetilsulfamoilmetil-4-

oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-72),

Ácido 6-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-73),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2,3-Dihidroxipropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-74),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-sulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-75),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-metilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-76),

Ácido 6-(2-cloro-6-fluorobencil)-1-dimetilsulfamoilmetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-77),

Ácido 6-(2-cloro-3-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-79),

Ácido 6-(2-Bromobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-80),

Ácido 6-(2-cloro-3-metoxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-82),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-(2-metansulfonilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-85),

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

Ácido 6-(2-clorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-87),

Ácido 6-(2-cloro-5-metilsulfanilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-92),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-4-oxo-6-(2-

trifluorometiloxibencil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-93),

Ácido 6-(2-cloro-5-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-97),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-99),

Ácido 6-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-100),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-101),

Ácido 1-ciclopropil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 1-102),

Ácido 1-amino-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-1),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metoxicarbonilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-2),

Ácido 1-acetilamino-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-3),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metansulfonilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-4),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(N-metansulfonil-N-metilamino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-5),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-6),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-metilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-7).

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-etilamino-4-oxo-1,4-

dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 2-8),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-1),

Ácido 6-(3-cloro-2-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-2),

Ácido 6-(3-cloro-2-metoxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-3),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-4),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-5-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-5),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-6),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-(2-metilaminobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-7),

Ácido 6-(2-Dimetilaminobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-8),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-9),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-10),

Ácido 1-ciclobutil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-12),

Ácido 1-ciclopentil-6-(2,3-diclorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-13),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-14),

Ácido 6-(2-dimetilsulfamoilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-16),

Ácido 6-(3-cloro-2,4-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-17),

Ácido 6-(2-carboxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-18),

Ácido 1-(2-hidroxietil)-6-(2-metilsulfamoilbencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-19),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-20),

Ácido 7-cloro-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-21),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-trifluorometil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-22).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-23),

Ácido (R)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-24),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-trifluorometil-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-25),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-26),

Ácido 7-ciano-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-

oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-27),

Ácido 6-(2-etilmetilaminobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-28).

Ácido 6-[2-(N-metil-N-propilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-29),

Ácido 6-[2-(N-bencil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-30),

Ácido 6-[2-(N-Metansulfonil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-31),

Ácido 6-[2-(N-Isopropil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-32),

Ácido 1-terc-butil-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-33),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-34),

Ácido 8-amino-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-35),

Ácido 7-carboxi-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-36).

Ácido 6-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-37),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-dimetilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-38),

Ácido 8-Acetilamino-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-39),

Ácido 5-ciano-6-(2,3-diclorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-40),

Ácido 6-[2-(N-acetil-N-metilamino)bencil]-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-41),

Ácido 6-(2-dietilaminobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-42),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-43),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-44),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7,8-dimetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-45),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-47),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-metilamino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-48),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-propiloxi-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-49).

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-(dimetilaminometileneamino)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-50),

Metil éster de ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-51),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-fenoxi-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-52),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-53).

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-8-propilamino-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-54),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-55),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-56),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-57),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-

oxo-8-propiloxi-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-58),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-59),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-60),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-61),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-dimetilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-62),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-ciclohexilmetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-63),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-dietilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-64).

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-metilamino-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-65),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-7-pirrolidin-1-il-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-66),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

(Ejemplo 3-67),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-68),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-ciclohexilmetoxi-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-69),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-70),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-71),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-72),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-73).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-7-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-74),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-75),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-(2-hidroxietiloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-76),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-7-(3-hidroxipropiloxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-77),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-hidroxietilamino)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-78),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-79).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-dimetilamino-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-80),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-feniletil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-81),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-82),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-83),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-84).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-bencilo-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 3-85),

Ácido 6-(2-cloro-5-metansulfonilbencil)-1-(2-

hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-1),

Ácido 6-(2-etilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-4),

Ácido 6-(2-cloro-5-metilbencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-5).

Ácido 6-(2-cloro-5-fluorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-6),

Ácido 6-(5-Bromo-2-clorobencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-7),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-9),

Ácido 6-(2-cloro-5-hidroxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-11),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-5-fluoro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-12),

Ácido 6-(2-etoxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-13),

Ácido 6-(2-hidroxibencil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-14),

Ácido 6-(2,3-diclorobencil)-7-metil-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-15).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-hidroxi-1-metiletil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-16),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-17),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-18),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-19).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-20),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-21),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2-ciclohexil-1-(hidroximetil)etil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-22),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-23),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-24),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-3-metilbutil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-25),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-26),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((1S,2S)-1-

hidroximetil-2-metilbutil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-27),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-28),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)propil]-7-metilsulfanil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-29),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-30).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-31),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-32),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-33),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-34),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-35),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-7-etoxi-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

(Ejemplo 4-36),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-37),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-38),

Ácido 6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-((1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilbutil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-39),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-40),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-41),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-42).

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-7-etoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-43),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-44),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-45),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-hidroximetil-2-metilpropil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-46),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-47),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-8-etoxi-1-[1-(hidroximetil)butil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-48),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[1-(hidroximetil)butil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-49),

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-(1-ciclohexil-2-hidroxietil)-8-isopropiloxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-50) y

Ácido (S)-6-(3-cloro-2-fluorobencil)-1-[2,2-dimetil-1-(hidroximetil)propil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (Ejemplo 4-52),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(23) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

(24) Un inhibidor de integrasa que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (1) a (22), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

(25) Un agente antiviral que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

(26) Un agente anti-VIH que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

(27) Una composición anti-VIH que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (1) a (22), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más tipos de productos activos anti-VIH como ingrediente activo.

(28) Un agente anti-VIH que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (1) a (22), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, para una terapia de múltiples drogas con otro agente(s) anti-VIH.

(29) El uso de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un agente anti-VIH.

(30) El uso de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un inhibidor de integrasa.

(31) El uso de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un agente antiviral.

(32) Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa del VIH que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero.

(33) El método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa de VIH de acuerdo con lo indicado precedentemente (32), el cual además comprende administrar una cantidad eficaz de por lo menos un producto activo anti-VIH diferente a dicho mamífero.

(34) Un método para inhibir la integrasa que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero.

(35) Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa de un virus, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero.

(36) Una composición anti-VIH que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un venículo farmacéuticamente aceptable.

(37) Una composición farmacéutica para inhibir la integrasa,

que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(38) Una composición antiviral que comprende un compuesto 4-oxoquinolina de acuerdo con cualquiera de los indicados precedentemente (5) a (22) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(39) Un envasado comercial que comprende la composición indicada precedentemente en el punto 36 y un material escrito asociada con el mismo, declarando el material escrito que la composición puede o debe usarse para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa del VIH.

(40) Un envasado comercial que comprende la composición indicado precedentemente en el punto (37) y un material escrito asociado con la misma, declarando el material escrito que la composición puede o debe usarse para inhibir la integrasa.

(41) Un envasado comercial que comprende la composición indicado precedentemente (38) y una material escrito asociado con el mismo, declarando el material escrito que la composición puede o debe usarse para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad infecciosa viral.

Las definiciones de cada sustituyente y cada fracción usadas en la presente descripción son las siguientes.

El "átomo halógeno" significa átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de iodo, preferentemente átomo

de flúor, átomo de cloro o átomo de bromo.

Como R^{32}, R^{33}, R^{4}, R^{5}, R^{6}, $R^{6'}$, $R^{6''}$, $R^{6'''}$ y grupo A, son particularmente preferibles el átomo de flúor y átomo de cloro, como R^{32} y R^{5}, es más preferible el átomo de cloro, y como R^{31}, R^{33}, R^{4}, R^{6}, $R^{6'''}$ y el átomo halógeno del "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y el grupo B", es más preferible el átomo de flúor.

El "grupo alquilo C_{1-4}" significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que posee 1 a 4 átomos de carbono que son específicamente del grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo o grupo terc-butilo.

Como R^{2}, R^{31} y R^{a6}, son preferibles grupo metilo y grupo etilo, como R^{4}, R^{5}, R^{6}, $R^{6'}$, $R^{6''}$, $R^{6'''}$ y grupo A, son preferibles el grupo metilo, grupo etilo y grupo isopropilo, el grupo metilo es el más preferible, como R^{a1} y R^{a2}, son preferibles grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo y grupo isopropilo, el grupo metilo es el más preferible, como R^{a3}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11} y grupo A, es preferible el grupo metilo, y como R^{a4} y R^{a5}, es preferible grupo metilo, grupo etilo y grupo terc-butilo.

El "grupo haloalquilo C_{1-4}" es el "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente que es sustituido por 1 a 9, preferentemente 1 a 3, "átomo halógeno" definido anteriormente.

Los ejemplos específicos incluyen grupo 2-fluoroetilo, grupo 2-cloroetilo, grupo 2-bromometilo, grupo 3-

fluoropropilo, grupo 3-cloropropilo, grupo 4-fluorobutilo, grupo 4-clorobutilo, grupo trifluorometilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, grupo 3,3,3-trifluoropropilo, grupo 4,4,4-trifluorobutilo, grupo pentafluoroetilo, grupo 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etilo y lo similar.

Como R^{31}, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, $R^{6'''}$ y grupo A, es preferible el grupo trifluorometilo.

El "grupo alcoxilo C_{1-4}" es un grupo alquiloxilo en donde su fracción alquilo es "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente que se ejemplifica específicamente por el grupo metoxilo, grupo etoxilo, grupo porpoxilo, grupo isopropiloxilo, grupo butoxilo, grupo isobutiloxilo, grupo terc-butiloxilo y lo similar.

Es preferible el grupo metoxilo para R^{31}.

El "grupo alquilsulfanilo C_{1-4}" es un grupo alquilosulfanilo en donde su fracción alquilo es "grupo alquilo C_{1-4}" definido anteriormente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupo metilsulfanilo, grupo etilsulfanilo, grupo propilsulfanilo, grupo isopropilsulfanilo, grupo butilsulfanilo, grupo isobutilsulfanilo, grupo terc-butilsulfanilo y lo similar.

Es preferible el grupo metilsulfanilo para R^{31}.

El "grupo haloalquiloxilo C_{1-4}" es un grupo haloalquiloxilo C_{1-4} en donde su fracción haloalquilo es grupo "haloalquilo C_{1-4}" definido anteriormente.

Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupo 2-fluoroetiloxilo, grupo 2-cloroetiloxilo, grupo 2-bromometiloxilo, grupo 3-fluoropropiloxilo, grupo 3-

cloropropiloxilo, grupo 4-fluorobutiloxilo, grupo 4-clorobutiloxilo, grupo trifluorometiloxilo, grupo 2,2,2-trifluoroetiloxilo, grupo 3,3,3-trifluoropropiloxilo, grupo 4,4,4-trifluorobutiloxilo, grupo pentafluoroetiloxilo, grupo 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletiloxilo y lo similar.

Es preferible el grupo trifluorometiloxilo para R^{31}, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, $R^{6'''}$ y grupo A.

El "grupo en anillo de carbono C_{3-10}" es un grupo hidrocarburo cíclico saturado o no saturado que posee 3 a 10 átomos de carbono, el cual se ejemplifica específicamente por grupo arilo, grupo cicloalquilo, grupo cicloalquenilo o un anillo fusionado.

Los ejemplos específicos del "grupo arilo" incluya grupo fenilo, grupo naftilo, grupo pentalenilo, grupo azulenilo y lo similar, preferentemente grupo fenilo y grupo naftilo, es particularmente preferible el grupo fenilo.

Los ejemplos específicos del "grupo cicloalquilo" incluyen grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo, grupo adamantilo, grupo norbornanilo y lo similar, preferentemente grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo y grupo ciclohexilo.

El "grupo cicloalquenilo" contiene por lo menos uno, preferentemente 1 o 2 enlaces dobles, y se ejemplifica específicamente por grupo ciclopropenilo, grupo ciclobutenilo, grupo ciclopentenilo, grupo ciclopentadienilo, grupo ciclohexenilo, grupo ciclohexadienilo (grupo 2,4-ciclohexadien-1-ilo, grupo 2,5-ciclohexadien-1-ilo y lo

similar), grupo cicloheptenilo y grupan ciclooctenilo y lo similar.

Los ejemplos específicos del anillo fusionado de estos "grupo arilo", el "grupo cicloalquilo" y "grupo cicloalquenilo" incluyen grupo indenilo, grupo indanilo, grupo 1,4-dihidronaftilo, grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, (grupo 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilo, grupo 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo y lo similar), grupo perhidronaftilo y lo similar. Preferentemente, es un anillo fusionado de grupo fenilo y un anillo diferente, los cuales se ejemplifican por grupo indenilo, grupo indanilo, grupo 1,4-dihidronaftilo, grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y lo similar, y el grupo indanilo es particularmente preferible.

El "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" es un "grupo en anillo de carbono C_{3-10}" definido precedentemente que es opcionalmente sustituido por 1 a 5, preferentemente 1 a 3, sustituyentes seleccionados del grupo A siguiente, e incluye el "grupo en anillo de carbono C_{3-10}" sin sustituir.

El "grupo A" es un grupo constituido de grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, "átomo halógeno" definido precedentemente, "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "grupo haloalquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "grupo haloalquiloxilo C_{1-4}" definido precedentemente, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ y $-NR^{a2}COOR^{a3}$, en donde R^{a1} y R^{a2} son iguales o diferentes y cada uno es átomo

de hidrógeno, el "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente o grupo bencilo, y R^{a3} es "grupo alquilo C_{1-4}" definido anteriormente.

Los ejemplos específicos de "$-OR^{a1}$" incluyen grupo hidroxilo, grupo metoxilo, grupo etoxilo, grupo porpoxilo, grupo isopropiloxilo, grupo terc-butoxilo y lo similar,

los ejemplos específicos de "$-SR^{a1}$" incluyen grupo mercapto, grupo metilsulfanilo, grupo etilsulfanilo, grupo propilsulfanilo, grupo isopropilsulfanilo, grupo terc-butilsulfanilo y lo similar,

los ejemplos específicos de "$-NR^{a1}R^{a2}$" incluyen grupo amino, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo terc-butilamino, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-isopropil-N-metilamino, grupo N-bencil-N-metilamino y lo similar,

los ejemplos específicos de "$-CONR^{a1}R^{a2}$" incluyen grupo carbamoilo, grupo metilaminocarbonilo, grupo etilaminocarbonilo, grupo propilaminocarbonilo, grupo isopropilaminocarbonilo, grupo terc-butilaminocarbonilo. grupo dimetilaminocarbonilo, grupo dietilaminocarbonilo, grupo N-metil-N-etilaminocarbonilo y lo similar,

los ejemplos específicos de "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$" incluyen grupo sulfamoilo, grupo metilaminosulfonilo, grupo etilaminosulfonilo, grupo propilaminosulfonilo, grupo isopropilaminosulfonilo, grupo terc-butilaminosulfonilo, grupo dimetilaminosulfonilo, grupo dietilaminosulfonilo, grupo N-metil-N-etilaminosulfonilo y lo similar,

los ejemplos específicos de "-COR^{a3}" incluyen el grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo isobutirilo, grupo pivaloilo y lo similar,

los ejemplos específicos de "-$NR^{a1}COR^{a3}$" incluyen grupo acetilamino, grupo propionilamino, grupo butirilamino, grupo isobutirilamino, grupo pivaloilamino, grupo N-acetil-N-metilamino y lo similar,

los ejemplos específicos de "-SO_2R^{a3}" incluyen grupo metilsulfonilo, grupo etilsulfonilo, grupo propilsulfonilo, grupo isopropilsulfonilo, grupo terc-butilsulfonilo y lo similar,

los ejemplos específicos de "-$NR^{a1}SO_2R^{a3}$" incluyen grupo metilsulfonilamino, grupo etilsulfonilamino, grupo propilsulfonilamino, grupo isopropilsulfonilamino, grupo terc-butilsulfonilamino, grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino, y lo similar,

los ejemplos específicos de "-$COOR^{a1}$" incluyen grupo carboxilo, grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, los grupo propoxicarbonilo, grupo isopropiloxicarbonilo, grupo terc-butoxicarbonilo y lo similar, y

los ejemplos específicos de "-$NR^{a2}COOR^{a3}$" incluyen grupo metoxicarbonilamino, grupo etoxicarbonilamino, grupo propoxicarbonilamino, grupo isopropiloxicarbonilamino, grupo terc-butoxicarbonilamino y lo similar.

Como grupo A, grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo trifluorometilo, grupo trifluorometiloxilo, grupo hidroxilo, grupo metoxilo, grupo

etoxilo, grupo porpoxilo, grupo metilsulfanilo, grupo amino, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo isopropilamino, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-isopropil-N-metilamino, grupo N-bencilo-N-metilamino, grupo carbamoilo, grupo metilaminocarbonilo, grupo dimetilaminocarbonilo, grupo sulfamoilo, grupo metilaminosulfonilo, grupo dimetilaminosulfonilo, grupo acetilo, grupo acetilamino, grupo N-acetil-N-metilamino, grupo metilsulfonilo, grupo metilsulfonilamino, grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino, grupo carboxilo, grupo metoxicarbonilo, grupo carboxiamino y grupo metoxicarbonilamino son preferibles.

Como el grupo A, grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, grupo metilo, grupo trifluorometilo, grupo trifluorometiloxilo, grupo hidroxilo, grupo metoxilo, grupo etoxilo, grupo metilsulfanilo, grupo amino, grupo metilamino, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo N-etil-N-metilamino, grupo N-metil-N-propilamino, grupo N-isopropil-N-metilamino, grupo N-bencil-N-metilamino, grupo dimetilaminocarbonilo, grupo metilaminosulfonilo, grupo dimetilaminosulfonilo, grupo acetilamino, grupo N-acetil-N-metilamino, grupo metilsulfonilo, grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino, y grupo carboxilo son particularmente preferibles, y el átomo de flúor y el átomo de cloro son los más preferibles.

El número de sustituyentes es preferentemente de 1 a 3, y cuando el "grupo en anillo de carbono C_{3-10}" es grupo fenilo, el anillo Cy preferentemente es monosustituído en la

posición 2, monosustituido en la posición 3, disustituído en la posición 2,3-, disustituído en posición 2,4, disustituído en la posición 2,5-, disustituído en la posición 2,6-, trisustitupido en la posición 2,3,4-, trisustituído en la posición 2,3,5-, trisustituido en la posición 2,3,6-, particularmente preferentemente es disustituído en la posición 2,3-.

Los ejemplos específicos del "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" incluyen grupo fenilo, grupo naftilo, grupo 2-fluorofenilo, grupo 2-clorofenilo, grupo 2-bromofenilo, grupo 3-fluorofenilo, grupo 3-clorofenilo, grupo 3-bromofenilo, grupo 4-fluorofenilo, grupo 2-nitrofenilo, grupo 3-nitrofenilo, grupo 2-cianofenilo, grupo 3-cianofenilo, grupo 2-metilfenilo, grupo 3-metilfenilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 2-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 2-isopropilfenilo, grupo 3-isopropilfenilo, grupo 2-trifluorometilfenilo, grupo 3-trifluorometilfenilo, grupo 2-hidroxifenilo, grupo 3-hidroxifenilo, grupo 4-hidroxifenilo, grupo 2-metoxifenilo, grupo 3-metoxifenilo, grupo 2-etoxifenilo, grupo 3-etoxifenilo, grupo 2-propoxifenilo, grupo 3-propoxifenilo, grupo 2-(trifluorometil)fenilo, grupo 3-(trifluorometil)fenilo, grupo 2-(trifluorometiloxi)fenilo, grupo 3-(trifluorometiloxi)fenilo, grupo 2-metilsulfamoilfenilo, grupo 3-metilsulfamoilfenilo, grupo 2-aminofenilo, grupo 3-aminofenilo, grupo 2-(metilamino)fenilo, grupo 3-(metilamino)fenilo, grupo 2-(dimetilamino)fenilo, grupo 3-(dimetilamino)fenilo, grupo 2-(acetilamino)fenilo,

grupo 3-(acetilamino)fenilo, grupo 2-bifenilo, grupo 3-bifenilo, grupo 2-(metilsulfonil)fenilo, grupo 3-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-sulfamoilfenilo, grupo 3-sulfamoilfenilo, grupo 2-(metilaminosulfonil)fenilo, grupo 3-(metilaminosulfonil)fenilo, grupo 2-(dimetilaminosulfonil)fenilo, grupo 3-(dimetilaminosulfonil)fenilo, grupo 2-(dimetilsulfonil)fenilo, grupo 2-(metilsulfonilamino)fenilo, grupo 3-(metilsulfonilamino)fenilo, grupo 2-carbamoilfenilo, grupo 3-carbamoilfenilo, grupo 2-(metilcarbamoil)fenilo, grupo 3-(metilcarbamoil)fenilo, grupo 2-(dimetilcarbamoil)fenilo, grupo 3-(dimetilcarbamoil)fenilo, grupo 2,3-difluorofenilo, grupo 2,3-diclorofenilo, grupo 2,3-dibromofenilo, grupo 2,4-difluorofenilo, grupo 2,4-diclorofenilo, grupo 2,5-diclorofenilo, grupo 2,6-diclorofenilo, grupo 2-cloro-3-fluorofenilo, grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, grupo 3-cloro-2-fluorofenilo, grupo 5-cloro-2-fluorofenilo, grupo 5-bromo-2-clorofenilo, grupo 2-cloro-5-nitrofenilo, grupo 2-cloro-3-metilfenilo, grupo 2-cloro-5-metilfenilo, grupo 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilo, grupo 2-cloro-5-(trifluorometil)fenilo, grupo 2-cloro-3-hidroxifenilo, grupo 2-cloro-5-hidroxifenilo, grupo 2-cloro-3-metoxifenilo, grupo 2-cloro-5-metoxifenilo, grupo 2-cloro-3-metilsulfamoilfenilo, grupo 2-cloro-5-metilsulfamoilfenilo, grupo 2-cloro-3-aminofenilo, grupo 2-cloro-5-aminofenilo, grupo 2-cloro-3-(metilamino)fenilo, grupo 2-cloro-5-(metilamino)fenilo, grupo 2-cloro-3-(dimetilamino)fenilo,

grupo 2-cloro-5-(dimetilamino)fenilo, grupo 2-cloro-3-(acetilamino)fenilo, grupo 2-cloro-5-(acetilamino)fenilo, grupo 2-cloro-3-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-cloro-5-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-cloro-3-(metilsulfonilamino)fenilo, grupo 2-cloro-5-(metilsulfonilamino)fenilo, grupo 2,3,4-trifluorofenilo, grupo 2-cloro-3,4-difluorofenilo, grupo 2-cloro-3,5-difluorofenilo, grupo 2-cloro-3,6-difluorofenilo, grupo 2-cloro-4,5-difluorofenilo, grupo 2-cloro-4,6-difluorofenilo, grupo 3-cloro-2,4-difluorofenilo, grupo 3-cloro-2,5-difluorofenilo, grupo 3-cloro-2,6-difluorofenilo, grupo 2,3-dicloro-4-fluorofenilo, grupo 3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometilfenilo, grupo 2-cloro-3,5,6-trifluorofenilo, grupo 3-cloro-2,4,5-trifluorofenilo, grupo 3-cloro-2,4,6-trifluorofenilo, grupo 2,3-dicloro-4,5,6-trifluorofenilo, grupo 3,5-dicloro-3,4,6-trifluorofenilo, grupo 2,6-dicloro-3,4,5-trifluorofenilo, grupo perfluorofenilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo 2-hidroxiciclopropilo, grupo 3-hidroxiciclobutilo, grupo 3-hidroxiciclopentilo, grupo 2-hidroxiciclohexilo, grupo 3-hidroxiciclohexilo, grupo 4-hidroxiciclohexilo, grupo 4-indanilo, y grupo 1H-inden-4-ilo.

El anillo Cy es preferentemente un grupo fenilo, grupo naftilo, grupo 2-clorofenilo, grupo 3-clorofenilo, grupo 2-bromofenilo, grupo 3-bromofenilo, grupo 2-etilfenilo, grupo 3-etilfenilo, grupo 2-hidroxifenilo, grupo 2-etoxifenilo, grupo 3-(trifluorometiloxi)fenilo, grupo 3-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2,3-difluorofenilo, grupo 2,3-

diclorofenilo, grupo 2-cloro-3-fluorofenilo, grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, grupo 3-cloro-2-fluorofenilo, grupo 5-bromo-2-clorofenilo, grupo 2-cloro-5-metilfenilo, grupo 2-cloro-5-hidroxifenilo, grupo 2-cloro-5-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-cloro-3,6-difluorofenilo, grupo 3-cloro-2,4-difluorofenilo, grupo 3-cloro-2,6-difluorofenilo, grupo 2-cloro-3-metilfenilo, grupo 3-cloro-2-metilfenilo, grupo 2-cloro-3-metoxifenilo, grupo 3-cloro-2-metoxifenilo, grupo 3-nitrofenilo, grupo 3-cianofenilo, grupo 4-metilfenilo, grupo 3-trifluorometilfenilo, grupo 2-(trifluorometiloxi)fenilo, grupo 3-hidroxifenilo, grupo 3-etoxifenilo, grupo 3-aminofenilo, grupo 2-(metilamino)fenilo, grupo 2-(dimetilamino)fenilo, grupo 2-(dietilamino)fenilo, grupo 2-(N-etil-N-metilamino)fenilo, grupo 2-(N-isopropil-N-metilamino)fenilo, grupo 2-(N-bencil-N-metilamino)fenilo, grupo 2-(N-acetil-N-metilamino)fenilo, grupo 2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)fenilo, grupo 3-(metilamino)fenilo, grupo 2-carboxifenilo, grupo 3-(dimetilaminocarbonil)fenilo, grupo 3-(acetilamino)fenilo, grupo 2-bifenilo, grupo 2-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-cloro-5-metilsulfanilfenilo, grupo 2-cloro-5-metilfenilo, grupo 2-(metilaminosulfonil)fenilo, grupo 2-(dimetilaminosulfonil)fenilo o grupo 3-(dimetilaminosulfonil)fenilo, particularmente es preferible grupo 2-clorofenilo, grupo 2-bromofenilo, grupo 2-etilfenilo, grupo 2-hidroxifenilo, grupo 2-etoxifenilo, grupo 2,3-difluorofenilo, grupo 2,3-diclorofenilo, grupo 2-cloro-3-

fluorofenilo, grupo 3-cloro-2-fluorofenilo, grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, grupo 5-bromo-2-clorofenilo, grupo 2-cloro-5-hidroxifenilo, grupo 2-cloro-5-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-cloro-3,6-difluorofenilo, grupo 3-cloro-2,6-difluorofenilo, grupo 2-cloro-3-metilfenilo, grupo 2-cloro-3-metoxifenilo, grupo 2-trifluorometilfenilo, grupo 2-(metilsulfonil)fenilo, grupo 2-cloro-5-metilsulfanylfenilo, grupo 2-cloro-5-metilfenilo o grupo 2-(dimetilaminosulfonil)fenilo, y más preferentemente grupo 2,3-diclorofenilo, grupo 2,3-difluorofenilo, grupo 2-cloro-3-fluorofenilo o grupo 3-cloro-2-fluorofenilo.

R^1 y grupo B son preferentemente grupo fenilo, grupo 3,4-diclorofenilo, grupo 2-bifenilo, grupo ciclopropilo, grupo 2-hidroxiciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo 2-hidroxiciclobutilo, grupo 3-hidroxiciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo 2-hidroxiciclopentilo, grupo 3-hidroxiciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo 2-hidroxiciclohexilo, grupo 3-hidroxiciclohexilo, y grupo 4-hidroxiciclohexilo, particularmente es preferible grupo fenilo, grupo 3,4-diclorofenilo, grupo 2-bifenilo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo y grupo ciclohexilo.

Como R^{32}, R^{33}, R^1 y grupo B, son preferibles grupo fenilo y grupo ciclohexilo.

El "grupo heterocíclico" significa un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o no saturado (inclusive parcialmente no saturado y completamente no

saturado) conteniendo, además del átomo de carbono, por lo menos uno, preferentemente 1 a 4, heteroátomos seleccionados del átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, un anillo fusionado de estos heterociclos, o un anillo fusionado de anillo de carbono C_{3-10} y heterociclo, en donde el anillo de carbono se selecciona de benceno, ciclopentano y hexametileno.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico monocíclico saturado" incluyen grupo pirrolidinilo, grupo tetrahidrofurilo, grupo tetrahidrotienilo, grupo imidazolidinilo, grupo pirazolidinilo, grupo 1,3-dioxolanilo, grupo 1,3-oxatiolanilo, grupo oxazolidinilo, grupo tiazolidinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo tetrahidropiranilo, grupo tetrahidrotiopiranilo, grupo dioxanilo, grupo morfolinilo, grupo tiomorfolinilo, grupo 2-oxopirrolidinilo, grupo 2-oxopiperidinilo, grupo 4-oxopiperidinilo, grupo 2,6-dioxopiperidinilo y lo similar. Preferentemente, es grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo o grupo morfolinilo.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico monocíclico no saturado" incluyen grupo pirrolilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo imidazolilo, grupo 1,2-dihidro-2-oxoimidazolilo, grupo pirazolilo, grupo diazolilo, grupo oxazolilo, grupo isoxazolilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo 1,2,4-triazolilo, grupo 1,2,3-triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo 1,3,4-oxadiazolilo, grupo 1,2,4-oxadiazolilo, grupo 1,3,4-tiadiazolilo, grupo 1,2,4-tiadiazolilo, grupo furazanilo, grupo piridilo, grupo

pirimidinilo, grupo 3,4-dihidro-4-oxopirimidinilo, grupo piridazinilo, grupo pirazinilo, grupo 1,3,5-triazinilo, grupo imidazolinilo, grupo pirazolinilo, grupo oxazolinilo (grupo 2-oxazolinilo, grupo 3-oxazolinilo, grupo 4-oxazolinilo), grupo isoxazolinilo, grupo tiazolinilo, grupo isotiazolinilo, grupo piranilo, grupo 2-oxopiranilo, grupo 2-oxo-2,5-dihidrofuranilo y grupo 1,1-dioxo-1H-isotiazolilo. Los ejemplos preferibles incluyen pirrolilo, grupo furilo, grupo los tienilo, grupo imidazolilo, grupo pirazolilo, grupo oxazolilo, grupo isooxazolilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo piridilo, grupo 2-oxo-2,5-dihidrofuranilo y grupo 1,1-dioxo-1H-isotiazolilo.

Como un "grupo heterocíclico, el cual es un anillo fusionado" grupo indolilo (por ejemplo, grupo 4-indolilo, grupo 7-indolilo grupo y lo similar), grupo isoindolilo, grupo 1,3-dihidro-1,3-dioxoisoindolilo, grupo benzofuranilo, (por ejemplo, grupo 4-benzofuranilo, grupo 7-benzofuranilo, y lo similar), grupo indazolilo, grupo isobenzofuranilo, grupo benzotiofenilo, (por ejemplo, grupo 4-benzotiofenilo, grupo 7-benzotiofenilo y lo similar), grupo benzoxazolilo (por ejemplo, grupo 4-benzoxazolilo, grupo 7-benzooxazolilo, y lo similar), grupo benzimidazolilo (por ejemplo, grupo 4-benzimidazolilo, grupo 7-benzimidazolilo y lo similar), grupo benzotiazolilo (por ejemplo, grupo 4-benzotiazolilo, grupo 7-benzotiazolilo y lo similar), grupo indolizinilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, 1,2-dihidro-2-oxoquinolilo, grupo quinazolinilo, grupo quinoxalinilo, grupo cinnolinilo, grupo ftalazinilo, grupo quinolizinilo, grupo purilo, grupo

pteridinilo, grupo indolinilo, grupo isoindolinilo, grupo 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, grupo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, grupo 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, grupo benzo[1,3]dioxolilo, grupo 3,4-metilendioxipiridilo, grupo 4,5-etilendioxipirimidinilo, grupo cromenilo, grupo cromanilo, grupo isocromanilo y lo similar pueden mencionarse.

Es preferentemente un anillo fusionado de heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros y anillo benceno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupo indolilo, grupo benzofuranilo, grupo benzotiofenilo, grupo benzimidazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo benzotiazolilo, y grupo benzo[1,3]dioxolilo y lo similar.

El "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" es un "grupo heterocíclico" definido precedentemente que es opcionalmente sustituido por 1 a 5, preferentemente 1 a 3, sustituyentes seleccionados del grupo A" definido anteriormente e incluye el "grupo heterocíclico" sin sustituir.

El "grupo heterocíclico" es preferentemente un heterociclo monocíclico que contiene 1 o 2 heteroátomos, o un heterociclo el cual es un anillo fusionado con un anillo benceno.

Los ejemplos específicos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" incluye grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo morfolino, grupo pirrolilo, grupo 2-pirrolilo, grupo 3-pirrolilo, grupo 2-furilo, grupo 3-furilo,

grupo 2-tienilo, grupo 3-tienilo, grupo 4,5-diclorotiofen-3-ilo, grupo 2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-ilo, grupo 1,1-dioxo-1H-isotiazol-5-ilo, grupo 4-metiltiazol-5-ilo, grupo imidazolilo, grupo 2-imidazolilo, grupo 3-imidazolilo, grupo 4-imidazolilo, grupo pirazolilo, grupo 2-oxazolilo, grupo 3-isoxazolilo, grupo 2-tiazolilo, grupo 3-isotiazolilo, grupo 3-fluoropiridin-2-ilo, grupo 3-cloropiridin-2-ilo, grupo 3-cloro-4-fluoropiridin-2-ilo, grupo 3,5-dicloropiridin-2-ilo, grupo 3-piridilo, grupo 2-fluoropiridin-3-ilo, grupo 2-cloropiridin-3-ilo, grupo 2-cloro-4-fluoropiridin-3-ilo, grupo 2-cloro-5-fluoropiridin-3-ilo, grupo 2,5-dicloropiridin-3-ilo, grupo 2-cloro-6-fluoropiridin-3-ilo, grupo 2,6-dicloropiridin-3-ilo, grupo 4-piridilo, grupo 2-fluoropiridin-4-ilo, grupo 2-cloropiridin-4-ilo, grupo 2-cloro-3-fluoropiridin-4-ilo, grupo 2,3-difluoropiridin-4-ilo, grupo 2,3-dicloropiridin-4-ilo, grupo 2,5-dicloropiridin-4-ilo, grupo 2-cloro-6-fluoropiridin-4-ilo, grupo 2,6-dicloropiridin-4-ilo, grupo 2-cloro-3,6-difluoropiridin-4-ilo, grupo 2-cloro-3,5-difluoropiridin-4-ilo, grupo 2,3,6-trifluoropiridin-4-ilo, grupo 2,3,5,6-tetrafluoropiridin-4-ilo, grupo 2-indolilo, grupo 3-indolilo, grupo 4-indolilo, grupo 7-indolilo, grupo 2-benzofuranilo, grupo, 4-benzofuranilo, grupo, 7-benzofuranilo, grupo, 2-benzotiofenilo, grupo 4-benzotiofenilo, grupo 7-benzotiofenilo, grupo 2-benzimidazolilo, grupo 4-benzimidazolilo, grupo 2-benzoxazolilo, grupo 4-benzoxazolilo, grupo 7-benzoxazolilo, grupo 2-benzotiazolilo, grupo 4-benzotiazolilo, grupo 7-benzotiazolilo, grupo 2-

benzo[1,3]dioxolilo, grupo 4-benzo[1,3]dioxolilo, grupo 5-benzo[1,3]dioxolilo y lo similar.

Como el anillo Cy, son preferibles grupo 2-piridilo y grupo 4-piridilo,

como R^1 y grupo B, es preferible grupo imidazolilo, grupo 2-piridilo, grupo 2-benzotiofenilo, grupo grupo morfolino y grupo 4-metiltiazol-5-ilo, y

como R^{32} y R^{33}, es preferible el grupo pirrolidinilo.

El "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B" es un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por grupo sustituyente seleccionado de "átomo halógeno" definido precedentemente y "grupo B" definido precedentemente, y puede ser un grupo alquilo sin sustituir. La fracción alquilo es grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que posee 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo 1-metilbutilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 2-etilpropilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo terc-pentilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo 1-metilpentilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 1-etilbutilo, grupo 1-etil-1-metilpropilo, grupo 1-etil-2-metilpropilo, grupo 1,1,2-trimetilpropilo, grupo 1,2,2-trimetilpropilo, grupo 1-etil-1-metilpropilo, grupo heptilo, grupo isoheptilo, grupo 1-metilhexilo, grupo 1,1-dimetilpentilo, grupo 1,2-

dimetilpentilo, grupo 1,3-dimetilpentilo, grupo 1,4-dimetilpentilo, grupo 1,1,2-trimetilbutilo, grupo 1,1,3-trimetilbutilo, grupo 1,2,2-trimetilbutilo, grupo 1,2,3-trimetilbutilo, grupo 1,3,3-trimetilbutilo, grupo 1-etilpentilo, grupo 1-etil-2-metilbutilo, grupo 1-etil-3-metilbutilo, grupo 2-etil-1-metilbutilo, grupo 1-propilbutilo, grupo 1-etil-2,2-dimetilpropilo, grupo 1-isopropil-2-metilpropilo, grupo 1-isopropil-1-metilpropilo, grupo 1,1-dietilpropilo, grupo 1,1,2,2-tetrametilpropilo, grupo 1-isopropilbutilo, grupo 1-etil-1-metilbutilo, grupo octilo, grupo nonilo, grupo decanilo y lo similar, dando preferencia a grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que posee 1 a 6 átomos de carbono, particularmente con preferencia a los grupo alquilo de cadena ramificada que poseen 1 a 6 átomos de carbono.

El "grupo B" es un grupo que consiste de "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de grupo A" definido anteriormente, "gruupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido anteriormente, $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$, grupo $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y un grupo $-NR^{a5}COOR^{a6}$.

Como se indica en la presente, R^{a4} y R^{a5} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, un "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido anteriormente o un "grupo

heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definió anteriormente, y R^{a6} es un "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, un "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido anteriormente o un "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido anteriormente.

Los ejemplos específicos de los grupos $-OR^{a4}$, $-SR^{a4}$, $-NR^{a4}R^{a5}$, $-CONR^{a4}R^{a5}$, $-SO2NR^{a4}R^{a5}$, $-COR^{a6}$, $-NR^{a4}COR^{a6}$, $-SO_2R^{a6}$, $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$, $-COOR^{a4}$ y $-NR^{a5}COOR^{a6}$ incluyen sustituyentes indicados en las definiciones de "$-OR^{a1}$", "$-SR^{a1}$", "$-NR^{a1}R^{a2}$", "$-CONR^{a1}R^{a2}$", "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$", "$-COR^{a3}$", "$-NR^{a1}COR^{a3}$", "$-SO_2R^{a3}$", "$-NR^{a1}SO_2R^{a3}$", "$-COOR^{a1}$" y "$-NR^{a2}COOR^{a3}$" para el grupo A", respectivamente, y lo similar.

Los ejemplos específicos de "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y del grupo B" incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo 1-metilbutilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 2-etilpropilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo terc-pentilo, grupo hexilo, grupo isohexilo, grupo 1-metilpentilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 1-etilbutilo, grupo 1-etil-1-metilpropilo, grupo 1-etil-2-metilpropilo, grupo 1,1,2-

trimetilpropilo, grupo 1,2,2-trimetilpropilo, grupo 1-etil-1-metilpropilo, grupo heptilo, grupo isoheptilo, grupo 1-metilhexilo, grupo 1,1-dimetilpentilo, grupo 1,2-dimetilpentilo, grupo 1,3-dimetilpentilo, grupo 1,4-dimetilpentilo, grupo 1,1,2-trimetilbutilo, grupo 1,1,3-trimetilbutilo, grupo 1,2,2-trimetilbutilo, grupo 1,2,3-trimetilbutilo, grupo 1,3,3-trimetilbutilo, grupo 1-etilpentilo, grupo 1-etil-2-metilbutilo, grupo 1-etil-3-metilbutilo, grupo 2-etil-1-metilbutilo, grupo 1-propilbutilo, grupo 1-etil-2,2-dimetilpropilo, grupo 1-isopropil-2-metilpropilo, grupo 1-isopropil-1-metilpropilo, grupo 1,1-dietilpropilo, grupo 1,1,2,2-tetrametilpropilo, grupo 1-isopropilbutilo, grupo 1-etil-1-metilbutilo, grupo fluorometilo, grupo trifluorometilo, grupo cloroetilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo 2-cloroetilo, grupo 3-fluoropropilo, grupo 2-cloropropilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, grupo 2-hidroxietilo, grupo 2-hidroxipropilo, grupo 2-hidroxi-1-metiletilo, grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, grupo 1-(hidroximetil)propilo, grupo 3-hidroxipropilo, grupo 2-hidroxibutilo, grupo 4-hidroxibutilo, grupo 2-hidroxipentilo, grupo 5-hidroxipentilo, grupo 2,3-dihidroxipropilo, grupo 2,3-dihidroxibutilo, grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo, grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)butilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-metilbutilo, grupo 2-hidroxi-1-feniletil grupo, 2-hidroxi-2-feniletil grupo, 1-(hidroximetil)-2-feniletilo, grupo 3-metil-1-(hidroximetil)butilo, grupo 2-etil-1-

(hidroximetil)butilo, grupo 3-hidroxi-1-metilpropilo, grupo 1,1-dimetil-3-hidroxipropilo, grupo 1,2-dimetil-3-hidroxipropilo, grupo 1-isopropil-3-hidroxipropilo, grupo 2,2-dimetil-1-(2-hidroxietil)propilo, grupo 1-etil-3-hidroxipropilo, grupo 2-hidroxi-1-isopropilpropilo, grupo 1-etil-1-(hidroximetil)propilo, grupo 1,1-dimetil-2-hidroxipropilo, grupo 1,2-dimetil-2-hidroxipropilo, grupo 1-etil-2-hidroxipropilo, grupo 4-hidroxi-1-metilbutilo, grupo 2-etil-1-(hidroximetil)-2-metilbutilo, grupo 3,3-dimetil-1-(hidroximetil)butilo, grupo 1-(hidroximetil)pentilo, grupo 4-metil-1-(hidroximetil)pentilo, grupo metoximetilo, grupo 2-metoxietilo, grupo metilsulfanilmetilo, grupo 2-(metilsulfanil)etilo, grupo 2-aminoetilo, grupo 2-(dimetilamino)etilo, grupo carboximetilo, grupo 2-carboxietilo, grupo 2-carboxipropilo, grupo 3-carboxipropilo, grupo carbamoilmetilo, grupo 2-carbamoiletilo, grupo metilaminocarbonilmetilo, grupo dimetilaminocarbonilmetilo, grupo 2-(fenilaminocarbonil)etilo, grupo 2-oxopropilo, grupo metilsulfonilmetilo, grupo 2-(metilsulfonil)etilo, grupo sulfamoilmetilo, grupo metilaminosulfonilmetilo, grupo dimetilaminosulfonilmetilo, grupo terc-butilaminosulfonilmetilo, grupo 2-(acetilamino)etilo, grupo 2-(metilsulfonilamino)etilo, grupo 2-(etoxicarbonilamino)etilo, grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo 3-fenilpropilo, grupo 4-fenilbutilo, grupo 2-bifenilmetilo, grupo 3,4-diclorobencilo, grupo 2-hidroxi-2-feniletilo, grupo ciclopentilmetilo, grupo ciclohexilmetilo, grupo 2-ciclohexiletilo, grupo 1-ciclohexil-2-hidroxietilo,

grupo 1-ciclohexilmetil-2-hidroxietilo, grupo fenilaminocarbonilmetilo, grupo 2-piridin-2-iletilo, grupo 2-imidazol-1-iletilo, grupo 2-benzotiofen-2-iletilo, grupo 2-morfolinoetilo, grupo 2-(4-metiltiazolin-5-il)etilo, grupo 1-carboxietilo, grupo 1-carbamoiletilo, grupo 1-carboxi-2-metilpropilo, grupo 1-carbamoil-2-metilpropilo, grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)propilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-mercaptoetilo, grupo 1-(hidroximetil)-3-(metilsulfanil)propilo, grupo 2-carboxi-1-(hidroximetil)etilo, grupo 2-carbamoil-1-(hidroximetil)etilo, grupo 2-(indol-3-il)-1-(hidroximetil)etilo, grupo 2-(imidazol-4-il)-1-(hidroximetil)etilo, grupo 2-(4-hidroxifenil)-1-(hidroximetil)etilo, grupo 3-carbamoil-1-(hidroximetil)propilo, grupo 5-amino-1-(hidroximetil)pentilo y lo similar.

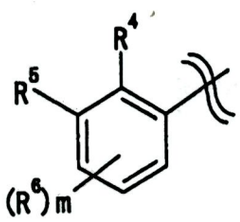
R^1 es preferentemente grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo terc-butilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, grupo 2-hidroxietilo, grupo 2-hidroxipropilo, grupo 3-hidroxipropilo, grupo 4-hidroxibutilo, grupo, 5-hidroxipentilo, grupo 2,3-dihidroxipropilo, grupo 2-hidroxi-1-metiletilo, grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo, grupo 1-(hidroximetil)propilo, grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)butilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-metilbutilo, grupo 1-(hidroximetil)-3-metilbutilo, grupo 2-hidroxi-1-feniletilo, grupo 2-hidroxi-2-feniletilo, grupo 1-

(hidroximetil)-2-feniletilo, grupo 2-metoxietilo, grupo metilsulfanilmetilo, grupo 2-(metilsulfanil)etilo, grupo 2-aminoetilo, grupo 2-(dimetilamino)etilo, grupo carboximetilo, grupo 2-carboxietilo, grupo 3-carboxipropilo, grupo carbamoilmetilo, grupo 2-carbamoiletilo, grupo metilaminocarbonilmetilo, grupo dimetilaminocarbonilmetilo, grupo 2-(fenilaminocarbonil)etilo, grupo 2-oxopropilo, grupo metilsulfonilmetilo, grupo 2-(metilsulfonil)etilo, grupo sulfamoilmetilo, grupo metilaminosulfonilmetilo, grupo dimetilaminosulfonilmetilo, grupo terc-butilaminosulfonilmetilo, grupo 2-(acetilamino)etilo, grupo 2-(metilsulfonilamino)etilo, grupo 2-(etoxicarbonilamino)etilo, grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo 3-fenilpropilo, grupo 4-fenilbutilo, grupo 2-bifenilmetilo, grupo 3,4-diclorobencilo, grupo ciclopentilmetilo, grupo ciclohexilmetilo, grupo 1-ciclohexil-2-hidroxietilo, grupo 1-ciclohexilmetil-2-hidroxietilo, grupo 2-piridin-2-iletilo, grupo 2-imidazol-1-iletilo, grupo 2-morfolinoetilo, grupo 2-(4-metiltiazolin-5-il)etilo o grupo benzotiofen-2-ilmetilo, es particularmente preferible el grupo alquilo ramificado en la posición 1 y/o el grupo alquilo sustituido por grupo hidroxilo. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen grupo 2-hidroxi-1-metiletilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropilo, grupo 1-(hidroximetil)-2-metilbutilo, grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo y grupo 2-fenil-1-(hidroximetil)etilo. Cuando éstos sustituyentes particularmente preferibles están formas ópticamente activas,

la forma S es la más preferible.

R^{32} y R^{33} son preferentemente grupo metilo, grupo etilo y grupo trifluorometilo, y R^{a7} y R^{a8} preferentemente son grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo 2-hidroxietilo, grupo 3-hidroxipropilo, y ciclohexilmetilo, es más prefereble grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo y es particularmente preferible grupo metilo.

El anillo Cy en la fórmula [I] es preferentemente un "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido precedentemente, más preferentemente

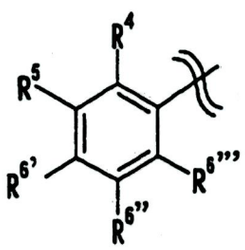


en donde R^4, R^5, R^6 y m son iguales a los definidos anteriormente. Una modalidad de realización más preferible en la presente es igual al compuesto 4-oxoquinolina representado por la fórmula [II], en donde m es preferiblemente 0 ó 1, más preferentemente 0.

El grupo A para el anillo Cy es preferiblemente grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, "átomo halógeno" definido precedentemente, "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "grupo haloalquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "grupo alquiloxilo C_{1-4}" definido precedentemente, "$-OR^{a1}$" definido precedentemente, "$-SR^{a1}$" definido precedentemente, "$-NR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente, "$-CONR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente, "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$" definido

precedentemente, "-$NR^{a1}COR^{a3}$" definido precedentemente, grupo "-SO_2R^{a3}" definido precedentemente ó "-$NR^{a1}SO_2R^{a3}$" definido precedentemente, más preferentemente grupo ciano, grupo fenilo, grupo nitro, "átomo halógeno", "grupo alquilo C_{1-4}", "grupo haloalquilo C_{1-4}", "grupo haloalquiloxilo C_{1-4}", grupo "-OR^{a1}", "-SR^{a1}", "-$NR^{a1}R^{a2}$", "-SO_2R^{a3}", "-$SO_2NR^{a1}R^{a2}$" o un grupo "-$NR^{a1}COR^{a3}$", y particularmente preferentemente el "átomo halógeno" definido precedentemente.

El anillo Cy es el más preferible



en donde $R^{6'}$, $R^{6''}$ y $R^{6'''}$ son sustituyentes seleccionados del átomo de hidrógeno y "grupo A" definido precedentemente, y R^4 y R^5 son iguales a los definidos anteriormente.

R^4 es preferentemente grupo fenilo, "átomo halógeno" definido precedentemente, "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "grupo haloalquiloxilo C_{1-4}" definido precedentemente, "-OR^{a1}" definido precedentemente, "-$NR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente, "-$SO_2NR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente, "-$NR^{a1}COR^{a3}$" definido precedentemente, grupo "-SO_2R^{a3}" definido precedentemente, "-$COOR^{a1}$" definido precedentemente ó "-$NR^{a1}SO_2R^{a3}$" definido precedentemente, más preferentemente "átomo halógeno", "grupo alquilo C_{1-4}", "grupo haloalquiloxilo C_{1-4}", "-OR^{a1}" o "-$NR^{a1}R^{a2}$", y particularmente preferible el "átomo halógeno" definido precedentemente,

R^5 es preferentemente átomo de hidrógeno, grupo ciano, grupo nitro, "átomo halógeno" definido precedentemente, "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "grupo haloalquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "$-OR^{a1}$" definido precedentemente, "$-SR^{a1}$" definido precedentemente, "$-NR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente, "$-CONR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente, "$-SO_2NR^{a1}R^{a2}$" definido precedentemente o gruupo "$-NR^{a1}COR^{a3}$" definido precedentemente,
más preferentemente átomo de hidrógeno, "átomo halógeno" o "grupo alquilo C_{1-4}", y particularmente preferible es el "átomo halógeno".

R^6 es preferentemente "átomo halógeno", "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "$-SO_2R^{a3}$" definido precedentemente, "$-OR^{a1}$" definido precedentemente o "$-SR^{a1}$" definido precedentemente, más preferentemente "átomo halógeno".

$R^{6'}$ y $R^{6'''}$ son preferentemente iguales o diferentes y cada uno es átomo de hidrógeno o "átomo de halógeno" definidos precedentemente, $R^{6''}$ es preferentemente átomo de hidrógeno, "átomo halógeno" definido precedentemente, "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente, "$-SO_2R^{a3}$" definido precedentemente, "$-OR^{a1}$" definido precedentemente o "$-SR^{a1}$" definido precedentemente, más preferentemente, átomo de hidrógeno, "átomo halógeno", "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente o grupo "$-SR^{a1}$" definido precedentemente, y más preferentemente átomo de hidrógeno.

R^1 es preferentemente "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes

seleccionados del grupo A" definido precedentemente, "heterocíclico grupo opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido precedentemente, "$-OR^{a4}$" definido precedentemente (en la presente, es concretamente preferible el grupo metoxilo), grupo "$-NR^{a4}R^{a5}$" definido precedentemente (en la presente, es concretamente preferible el grupo amino, grupo metilamino, grupo etilamino o grupo dimetilamino), "$-NR^{a4}COR^{a6}$" definido precedentemente (en la presente, es concretamente preferible grupo acetilamino), "$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$" definido precedentemente (en la presente, es concretamente preferible, el grupo metilsulfonilamino o grupo N-metil-N-(metilsulfonil)amino). El grupo "$-NR^{a5}COOR^{a6}$" definido precedentemente (en la presente, es concretamente preferible el grupo metoxicarbonilamino) o "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B" definidos precedentemente, más preferentemente, "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido precedentemente o "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B", más preferentemente "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B" definidos anteriormente.

R^2 es preferentemente átomo de hidrógeno.

R^{31} es preferentemente átomo de hidrógeno, grupo ciano "átomo halógeno" definido precedentemente, grupo hidroxilo o

" grupo alcoxilo C_{1-4}" definido precedentemente, más preferentemente átomo de hidrógeno, grupo ciano, "átomo halógeno" definido precedentemente o "grupo alcoxilo C_{1-4}" definido precedentemente, más preferentemente átomo de hidrógeno, grupo ciano o "grupo alcoxilo C_{1-4}" definido precedentemente, particularmente preferiblemente átomo de hidrógeno.

R^{32} es preferentemente átomo de hidrógeno, grupo ciano, "atomo halógeno" definido precedentemente, "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de grupo A" definido precedentemente, "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B" definidos precedentemente, "$-OR^{a7}$" definido precedentemente, "$-SR^{a7}$" definido precedentemente, "$-NR^{a7}R^{a8}$" definido precedentemente, "$-COOR^{a10}$" definido precedentemente o "$-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$" definido precedentemente, más preferentemente átomo de hidrógeno, "$-OR^{a7}$" definido precedentemente, "$-SR^{a7}$" definido precedentemente o "$-NR^{a7}R^{a8}$" definido precedentemente, más preferentemente átomo de hidrógeno o "$-OR^{a7}$" definido precedentemente, es particularmente preferible "$-OR^{a7}$."

R^{33} es preferentemente átomo de hidrógeno, "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B" definidos precedentemente, "$-OR^{a7}$" definido precedentemente o "$-NR^{a7}R^{a8}$" definido precedentemente, más preferentemente átomo de hidrógeno, "$-OR^{a7}$" definido precedentemente o "$-NR^{a7}R^{a8}$"

definido precedentemente, más preferentemente átomo de hidrógeno o "-OR^{a7}" definido precedentemente, es particularmente preferible el átomo de hidrógeno.

Es preferible que uno de R^{32} y R^{33} sea átomo de hidrógeno, y el otro sea "-OR^{a7}" definido precedentemente.

Es preferible que que R^{31} sea átomo de hidrógeno y R^{32} o R^{33} sean distintos al átomo de hidrógeno.

La "sal farmacéuticamente aceptable del mismo" puede ser cualquier sal con la condición que forme una sal no tóxica con un compuesto de la fórmula indicada precedentemente [I] o [II]. Por ejemplo, puede obtenerse por medio de la reacción de un ácido inorgánico como ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y lo similar; un ácido orgánico tal como el ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido glucónico, ácido trifluoracético, ácido ascórbico, ácido metilsulfónico, ácido bencilsulóonico y lo similar; una base inorgánica tal como el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidrato de magnesio, hidróxido de amonio y lo similar; una base orgánica tal como metilamina, dietilamina, trietilamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, guanidina, colina, cinconina y lo similar; o un aminoácido tal como lisina, arginina, alanina y lo similar. La presente invención abarca los productos conteniendo agua, hidratos y solvatos de cada compuesto.

Además, los compuestos representados por las fórmulas

indicadas precedentemente [I] y [II] poseen varios isómeros. Por ejemplo, la forma E y forma Z están presentes como isómeros geométricos, y cuando existe un átomo de carbono asimétrico, el enantiómero y diastereómero están presentes como estereoisómeros basados en los mismos, y los tautómeros pueden estar presentes. Consiguientemente, la presente invención abarca todos estos isómeros y mezclas de los mismos. El compuesto de la presente invención es preferentemente aislado y purificado de los diversos isómeros, subproductos, metabolitos en dónde aquél que tiene una pureza de 90% o superior es el preferible y aquél que posee una pureza de 95% o superior es más preferible.

La presente invención también se refiere a metabolitos de cada compuesto y a derivados del compuesto de la presente invención que poseen un grupo que puede ser descompuesto químicamente o metabólicamente y el cual, después de su administración a un cuerpo, se restaura al compuesto original demostrando su eficacia inherente, incluso un complejo y una sal libre de enlace covalente. Dichos derivados del compuesto de la presente invención, por ejemplo, se utilizan para mejorar la absorción por administración oral o para búsqueda de un sitio designado.

Como el sitio a ser modificado, se mencionan los grupos funcionales muy reactivos en el compuesto de la presente invención, tales como grupo hidróxilo, grupo carboxilo, grupo amino, grupo tiol y lo similar.

Los ejemplos del grupo modificador de hidroxilo incluyen grupo acetilo, grupo propionilo, grupo isobutirilo, grupo

pivaloilo, grupo benzoilo, grupo 4-metilbenzoilo, grupo dimetilo, grupo carbamoilo, grupo sulfo y lo similar. Los ejemplos del grupo modificador de carboxilo incluyen grupo etilo, grupo pivaloiloximetilo, grupo 1-(acetiloxi)etilo, grupo 1-(etoxicarboniloxi)etilo, grupo 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, grupo carboxilmetilo, grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, grupo fenilo, grupo o-tolilo y lo similar. Los ejemplos del grupo modificador de amino incluyen grupo hexilo, grupo carbamoilo, grupo 3-metiltio-1-(acetilamino)propilcarbonilo, grupo 1-sulfo-1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)metilo, grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y lo similar.

El compuesto de la presente invención puede administrarse a un mamífero (ser humano, ratón, rata, marmota, conejo, gato, perro, bovino, ovino, cerdo y lo similar) como un agente anti-VIH, un inhibidor de integrasa, agente antiviral y lo similar.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa como una preparación farmacéutica, se mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables, excipients, diluyentes, agentes de extensión, disintegradores, estabilizadores, conservantes, amortiguadores, emulsores, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes de endulzado, espesantes, correctivos, auxiliares de disolución, y otros aditivos que son generalmente conocidos por sí mismos tales como agua, aceite vegetal, alcohol (por ej., etanol o alcohol de bencilo, etc.), polietilén glicol, triacetato de glicerol, gelatina, hidrato de carbono (por ejemplo, lactosa, almidón etc.),

estearato de magnesio, talco, lanolina, petrolato y lo similar, para formar tableta, píldora, polvo, gránulo, supositorio, inyección, colirio, líquido, cápsula, pastilla, aerosol, elixir, suspensión, emulsión, jarabe y lo similar por medio de un método convencional, y es administrado sistémicamente o tópicamente, y oralmente o parenteralmente.

La cantidad de la dosis varía dependiendo de la edad, peso del cuerpo, síntoma, efecto del tratamiento, método de administración y lo similar, la misma generalmente es de 0,01 mg a 1 g por administración para un adulto, la misma se administra una vez oralmente a varias veces por día o en una presentación de medicamento de inyección como inyección intravenosa y lo similar.

Para un agente anti-VIH generalmente se exige mantener su efecto durante mucho tiempo, para que no sólo pueda ser eficaz para la supresión temporal del crecimiento viral sino también para la prohibición del recrecimiento viral. Esto significa que es necesaria una administración de tratamiento prolongado y que una sola dosis elevada puede ser frecuentemente inevitable para mantener el efecto durante un período más prolongando a través de la noche. Tal término prolongado y la administración de una dosis elevada aumenta el riesgo de causar accidentes producidos por medicamentos.

En vista de esto, uno de las modalidades preferibles del compuesto 4-oxoquinolina de la presente invención es tal que compuesto permita una absorción elevada por administración oral, y que tal compuesto sea capaz de mantener la concentración en sangre del compuesto administrado por un

período de tiempo extendido.

Por la "profilaxis de SIDA" se indica, por ejemplo, la administración de un agente farmacéutico a un individuo que probado ser VIH positivo pero no ha desarrollado el estado de enfermedad de SIDA todavía, la administración de un agente farmacéutico a un individuo que demuestra un estado de enfermedad de SIDA mejorado después del tratamiento pero el cual todavía lleva el VIH a ser erradicado y quien recae en el SIDA que está angustiado, y la administración de un agente farmacéutico antes de la infección de VIH sin poseer el temor de una posible infección.

Los ejemplos de "otros agentes anti-VIH" y "otro producto activo anti-VIH" a ser usado para una terapia de combinación de múltiples drogas incluyen un anticuerpo anti-VIH, una vacuna VIH, inmunoestimulantes tales como el interferón y lo similar, ribozima de VIH, una droga contra VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa, un inhibidor enlace entre un receptor de enlace (CD4, CXCR4, CCR5 y lo similar) de una célula anfitrión reconocida por el virus y el virus, y lo similar.

Los ejemplos específicos del inhibidor de transcriptasa inversa de VIH incluyen Retrovir(R) (zidovudina), Epivir(R) (lamivudina), Zerit(R) (sanilvudina), Videx(R) (didanosina), Hivid(R) (zalcitabina), Ziagen(R) (sulfato de abacavir), Viramune(R) (nevirapina), Stocrin(R) (efavirenz), Rescriptor(R) (mesilato de delavirdina), Combivir(R) (zidovudina+lamivudina), Trizivir(R) (sulfato de abacavir +lamivudina+zidovudina), Coactinon(R) (emivirina),

Phosphonovir(R), Coviracil(R), alovudina (3'-fluoro-3'-desoxitimidina), Thiovir (ácido tiofosfonofórmico), Capravirin (ácido 5-[(3,5-diclorofenil)tio]-4-isopropil-1-(4-piridilmetil)imidazol-2-metanol carbámico), Tenofovir disoproxil fumarato de ácido (R)-[[2-(6-amino-9H-purin-9-il)-1-metiletoxi]metil]fosfónico fumarato de bis(isopropoxicarboniloximetil)ester), DPC-083 ((4S)-6-cloro-4-[(1E)-ciclopropiletenil]-3,4-dihidro-4-trifluorometil-2(1H)-quinazolinona), DPC-961 ((4S)-6-cloro-4-(ciclopropiletinil)-3,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2(1H)-quinazolinona), DAPD ((-)-β-D-2,6-diaminopurina dioxolano), Immunocal, MSK-055, MSA-254, MSH-143, NV-01, TMC-120, DPC-817, GS-7340, TMC-125, SPD-754, D-A4FC, capravirina, UC-781, emtricitabina, alovudina, Fosfazid, UC-781, BCH-10618, DPC-083, Etravirina, BCH-13520, MIV-210, sulfato de abacavir/lamivudina, GS-7340, GW-5634, GW-695634 y lo similar, en donde (R) significa que es una marca registrada de fábrica (después de la misma) y las denominaciones de otros agentes farmacéuticos son nombres genéricos.

Los ejemplos específicos del inhibidor de proteasa de VIH incluyen Crixivan(R) (etanolato de sulfato de indinavir), saquinavir, Invirase(R) (mesilato de saquinavir), Norvir(R) (ritonavir), Viracept(R) (mesilato de nelfinavir), lopinavir, Prozei(R) (amprenavir), Kaletra(R) (ritonavir+lopinavir), dimesilato de mozenavir (dimetansulfonato de [4R-(4α,5α,6β)]-1-3-bis[(3-aminofenil)metil]-hexahidro-5,6-dihidroxi-4,7-bis(fenilmetil)-2H-1,3-diazepin-2-ona), tipranavir (3'-[(1R)-

1-[(6R)-5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6-feniletil-6-propil-2H-piran-3-il]propil]-5-(trifluorometil)-2-piridinsulfonamida), lasinavir (N-[5(S)-(terc-butoxicarbonilamino)-4(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)-(2,3,4-trimetoxibencil)hexanoil]-l-valina 2-metoxietilnamida), KNI-272 ((R)-N-terc-butil-3-[(2S,3S)-2-hidroxi-3-N-[(R)-2-N-(isoquinolin-5-iloxiacetil)amino-3-metiltiopropanoil]amino-4-fenilbutanoil]-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxamida), GW-433908, TMC-126, DPC-681, buckminsterfulereno, MK-944A (MK944 (sulfato de N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-[4-(2-benzo[b]furanilmetil)-2(S)-(terc-butilcarbamoil)piperazin-1-il]pentanamida)+indinavir), JE-2147 ([2(S)-oxo-4-fenilmetil-3(S)-[(2-metil-3-oxi)fenilcarbonilamino]-1-oxabutil]-4-[(2-metilfenil)metilamino]carbonil-4(R)-5,5-dimetil-1,3-tiazol), BMS-232632 (dimetil éster de ácido (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecandicarboxílico), DMP-850 ((4R,5S,6S,7R)-1-(3-amino-1H-indazol-5-ilmetil)-4,7-dibencil-3-butil-5,6-dihidroxiperhidro-1,3-diazepin-2-ona), DMP-851, RO-0334649, Nar-DG-35, R-944, VX-385, TMC-114, Tipranavir, Fosamprenavir sodio, Fosamprenavir calcio, Darunavir, GW-0385, R-944, RO-033-4649, AG-1859 y lo similar.

El inhibidor de integrasa de VIH se ejemplifica por S-1360, L-870810 y lo similar, el inhibidor de polimerasa de ADN o el inhibidor de síntesis de ADN se ejemplifican por Foscavir(R), ACH-126443 (L-2',3'-dideshidro-didesoxi-5-fluorocitidine), entecavir ((1S,3S,4S)-9-[4-hidroxi-3-

(hidroximetil)-2-metilenciclopentil]guanina), calanolida A ([10R-(10α,11β,12α)]-11,12-dihidro-12-hidroxi-6,6,10,11-tetrametil-4-propil-2H,6H,10H-benzo[1,2-b:3,4-b':5,6-b"]tripiran-2-ona), calanolida B, NSC-674447 (1,1'-azobisformamida), Iscador (extracto de alubm viscum), Rubutecan y lo similar, droga contra VIH se ejemplifica por HGTV-43, GEMA-92 y lo similar, anticuerpo anti-VIH u otro anticuerpo se ejemplifica por NM-01, PRO-367, KD-247, Cytolin(R), TNX-355 (anticuerpo de CD4), AGT-1, PRO-140 (anticuerpo de CCR5), Anti-CTLA-4 MAb y lo similar, la vacuna de VIH u otra vacuna se ejemplifica por ALVAC(R), AIDSVAX(R), Remune(R), vacuna VIH gp41, vacuna VIH gp120, vacuna VIH gp140, vacuna VIH gp160, vacuna VIH p17, vacuna VIH p24, vacuna VIH p55, "AlphaVax Vector System", vacuna gp160 canarypox, AntiTat, vacuna MVA-F6 de Nef, vacuna HIV rev, péptido C4-V3, p2249f, VIR-201, HGP-30W, TBC-3B, "PARTICLE-3B" y lo similar, Antiferon (vacuna interferon-α) y lo similar, el interferón o agonista de interferón se ejemplifica por Sumiferon(R), MultiFeron(R), interferon-τ, Reticulose, interferón alfa de leucocito humano y lo similar, antagonista de CCR5 se ejemplifica por SCH-351125 y lo similar, el agente farmacéutico que actúa en el VIH p24 se ejemplifica por GPG-NH2 (glicil-prolil-glicinamida) y lo similar, el inhibidor de fusión VIH se ejemplifica por FP-21399 (1,4-bis[3-[(2,4-diclorofenil)carbonilamino]-2-oxo-5,8-disodium sulfonil]naftil-2,5-dimetoxifenil-1,4-dihidrazona), T-1249, Construcción Polimerica Sintética No3, pentafusida,

FP-21399, PRO-542, Enfuvirtida y lo similar, agonista o antagonista de IL-2 se ejemplifica por interleucin-2, Imunace(R), Proleukin(R), Multikine(R), Ontak(R) y lo similar, el antagonista de TNF-α se ejemplifica por Thalomid(R) (talidomida), Remicade(R) (infliximab), sulfato de curdlan y lo similar, el inhibidor de α-glucosidasa se ejemplifica por Bucast(R) y lo similar, el inhibidor de fosforilasa de nucleósido de purina se ejemplifica por peldesina (2-amino-4-oxo-3H,5H-7-[(3-piridil)metil]pirrolo[3,2-d]pirimidina) y lo similar, el agonista o inhibidor de apoptosis se ejemplifica por Arkin Z(R), Panavir(R), Coenzima Q10 (2-deca(3-metil-2-butenilen)-5,6-dimetoxi-3-metil-p-benzoquinona) y lo similar, el inhibidor de colinesterasa se ejemplifica por Cognex(R) y lo similar, y inmunomodulador se ejemplifica por Imunox(R), Prokine(R), Met-encefalin (6-de-L-arginina-7-de-L-arginina-8-de-L-valinamida-adrenorfin), WF-10 (la solución tetraclorodecaóxido diluída 10-veces), Perthon, PRO-542, SCH-D, UK-427857, AMD-070, AK-602 y lo similar.

Además, Neurotropin(R), Lidakol(R), Ancer 20(R), Ampligen(R), Anticort(R), Inactivin(R) y lo similar, PRO-2000, gen Rev M10, célula T citotóxica específica de VIH (inmunoterapia de CTL, terapia 080 protocolo ACTG, terapia del gen CD4-ξ), proteína de enlace a SCA, complejo RBC-CD4, Motexafin gadolinium, GEM-92, CNI-1493, (±)-FTC, Ushercell, D2S, BufferGel(R), VivaGel(R), gel vaginal Glyminox, lauril sulfato de sodio, 2F5, 2F5/2G12, VRX-496, Ad5gag2, BG-777,

IGIV-C, BILR-255 y lo similar son ejemplificados.

Como los "otros agentes anti-VIH" y "otro producto activo anti-VIH" a ser usado para una terapia de combinación de múltiples drogas con el compuesto de la presente invención, los preferidos son un inhibidor de transcriptasa inversa y un inhibidor de proteasa. Dos o tres, o incluso un número mayor de agentes farmacéuticos puede ser utilizado en combinación, en donde es preferible una combinación de agentes farmacéuticos que posean mecanismos de acción diferentes de una de modalidades de realización. Además, es preferible la selección de agentes farmacéuticos libres de duplicación de efectos colaterales producidos por medicamento.

La combinación específica de agentes farmacéuticos incluye una combinación de un grupo que consiste de Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabine, Indinavir, Nelfinavir, Atanazavir, Ritonavir+Indinavir, Ritonavir+Lopinavir, Ritonavir+Saquinavir, Didanosine+Lamivudina, Zidovudina+Didanosina, Stavudina+Didanosina, Zidovudina+Lamivudina, Stavudina+Lamivudina, y Emtriva y el compuesto 4-oxoquinolina [I] de la presente invención ("Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults end Adolescents. Del 13 de agosto de 2001). Es particularmente preferible, dos terapias de droga por combinación con Efavirenz, Indinavir, Nelfinavir, Tenofovir, Emtricitabina, Zidovudina y Lamivudina, y tres terapias de droga por combinación con Zidovudina+Lamivudina, pueden mencionarse Tenofovir+Lamivudina, Tenofovir+Zidovudina,

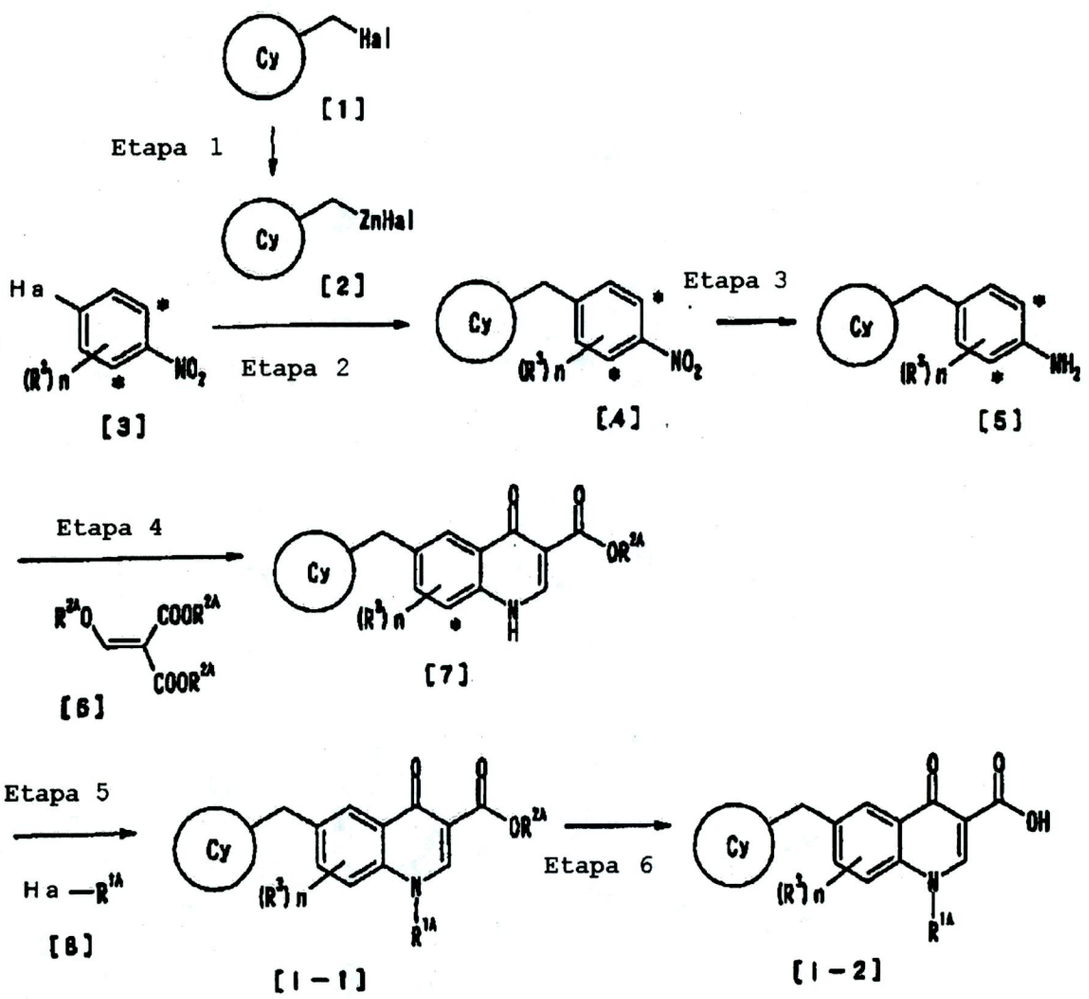
Tenofovir+Efavirenz, Tenofovir+Nelfinavir, Tenofovir+Indinavir, Tenofovir+Emtricitabina, Emtricitabina+Lamivudina, Emtricitabina+Zidovudina, Emtricitabina+Efavirenz, Emtricitabine+Nelfinavir, Emtricitabina+Indinavir, Nelfinavir+Lamivudina, Nelfinavir+Zidovudina, Nelfinavir+Efavirenz, Nelfinavir+Indinavir, Efavirenz+Lamivudina, Efavirenz+Zidovudina, y Efavirenz+Indinavir.

Se ilustran algunos ejemplos de los métodos de producción de los compuestos uilizados para la modalidad de realización de la presente invención en lo siguiente. Sin embargo, el método para producción de los compuestos de la presente invención no está limitado a estos ejemplos.

Aún en ausencia de descripción del método de producción, la producción eficaz puede ser realizada, cuando sea necesario, introduciendo un grupo protector en un grupo funcional seguido por la desprotección en una etapa subsiguiente, usando un compuesto con un grupo funcional como precursor en cada etapa y convirtiendo el grupo en un grupo funcional buscado en una etapa adecuada, intercambiando el orden de métodos y etapas de producción respectivos, o por otro método.

Los pasos en cada etapa pueden ser aplicados por un método típico, en donde el aislamiento y purificación es realizado seleccionando o combinando los métodos convencionales según sea necesario, tal como cristalización, recristalización, destilación, particinado, cromatografía sobre gel de sílice, HPLC preparativa y lo similar.

Método de producción 1-1



en donde Hal es un átomo halógeno tal como el átomo de cloro, átomo de bromo y lo similar; Hal1 es un átomo halógeno tal como el átomo de bromo, átomo de iodo y lo similar; R^{1A} es "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3

sustituyentes seleccionados del átomo halógeno y grupo B" definidos precedentemente; R^{2A} es "grupo alquilo C_{1-4}" definido precedentemente es preferentemente grupo metilo o grupo etilo; en el compuesto [6], cada R^{2A} puede ser diferente pero preferentemente es el mismo; $(R^3)_n$ es un sustituyente de cualquiera de R^{31}, R^{32} y R^{33} que pueden ser iguales o diferentes; n es un entero de valor 1 a 3; en donde el sustituyente de R^3 no sustituye simultáneamente a los dos las posiciones *, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

Etapa 1

Bajo argón o se hacen reaccionar nitrógeno, polvo de zinc y 1,2-dibromoetano en un solvente con calentamiento, y se agrega cloruro de trimetilsililo para permitir la reacción. Entonces, a la solución de reacción se agrega una solución de compuesto [1] para permitir la reacción para producir el compuesto [2].

Como los solventes preferibles, pueden mencionarse éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF) y lo similar; los hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar.

Etapa 2

El compuesto [2] se hace reaccionar con el compuesto [3] en un solvente en la presencia de un catalizador y, cuando sea necesario, un ligando como trifenilfosfina, tri(2-furil)fosfina y lo similar, y bajo una corriente de argón o nitrógeno con enfriamiento o con calentamiento para producir

el compuesto [4].

Como catalizador, pueden mencionarse catalizadores de paladio tales como bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio, dicloroetilenediamine paladio, acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio y lo similar, catalizador de níquel y lo similar.

Como los solventes preferibles, pueden mencionarse éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF) y lo similar; los hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar.

Etapa 3

El compuesto [4] es reducido por un método convencional tal como reducción con cinc o hierro bajo condiciones neutras o alcalinas; hierro y ácido; estaño o cloruro de estaño(II) y ácido clorhídrico conc.; sulfuro alcalino; hidrosulfito alcalino y lo similar, reducción catalítica bajo una atmósfera de hidrógeno, y lo similar para producir el compuesto [5].

Por ejemplo, para el compuesto [4] se agrega ácido acético y polvo de zinc con enfriamiento, y la mezcla se hace reaccionar a la temperatura ambiente por producir el compuesto [5]. Alternativamente, se agrega paladio-carbono a una solución de compuesto [4] en un solvente mixto de THF y metanol y la mezcla se hace reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente por producir el compuesto

[5].

Etapa 4

El compuesto [5] se hace reaccionar con el compuesto [6] en un solvente con calentamiento.

Como los solventes preferibles, se indican alcoholes como metanol, etanol, n-porpanol, isopropanol y lo similar; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar y mezclas de estos solventes.

Luego, después de la eliminación del solvente, una mezcla en bruto se hace reaccionar en un solvente tal como difenil éter o una mezcla de difenil éter y difenilo, tal como "Dowtherm A" (marca registrada, Fluka) y lo similar, con calentamiento para producir el compuesto [7].

Etapa 5

El compuesto [7] se hace reaccionar con el compuesto [8] en un solvente en la presencia de una base para producir el compuesto [I-1].

Como la base, puede mencionarse carbonato de potasio, carbonato de sodio, el hidruro de litio, el hidruro de sodio, hidruro de potasio y lo similar, dando preferencia al carbonato de potasio.

Como solventes, pueden mencionarse hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-

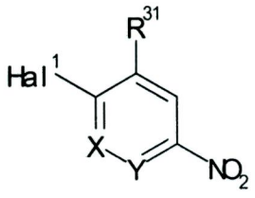
dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y lo similar y una mezcla de éstos solventes.

Etapa 6

El compuesto [I-1] se somete a hidrólisis en un solvente a la temperatura ambiente o con calentamiento bajo condiciones básicas con hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y lo similar, o bajo condiciones ácidas con ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y lo similar para dar el compuesto [I-2].

Como los solventes, pueden mencionarse alcoholes tales como metanol, etanol, n-porpanol, isopropanol y lo similar; los hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; los éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y lo similar; agua y la mezcla de éstos solventes.

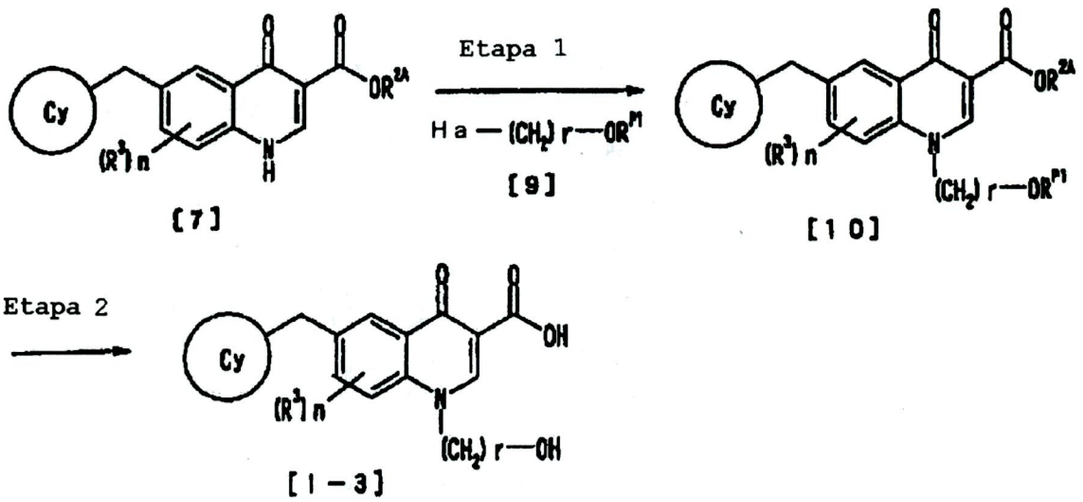
Por una reacción en la misma manera como en el Método de Producción 1-1 usando compuesto [20] representado por



en lugar del compuesto [3], puede obtenerse el compuesto [I].

Método de producción 1-2 Ejemplo de método de producción

usando el compuesto [9] en donde se ha introducido un grupo protector de hidroxilo.



en donde r es un entero de valor 1 a 6, R^{P1} es un grupo protector de hidroxilo, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

Etapa 1

El compuesto [7] que fue obtenido de la misma manera como en el Método de Producción 1-1 y el compuesto [9] se hacen reaccionar de la misma manera como en el Método de Producción 1-1, Etapa 5 para producir el compuesto [10].

Etapa 2

El compuesto [10] es desprotegido por un método convencional para producir el compuesto [I-3].

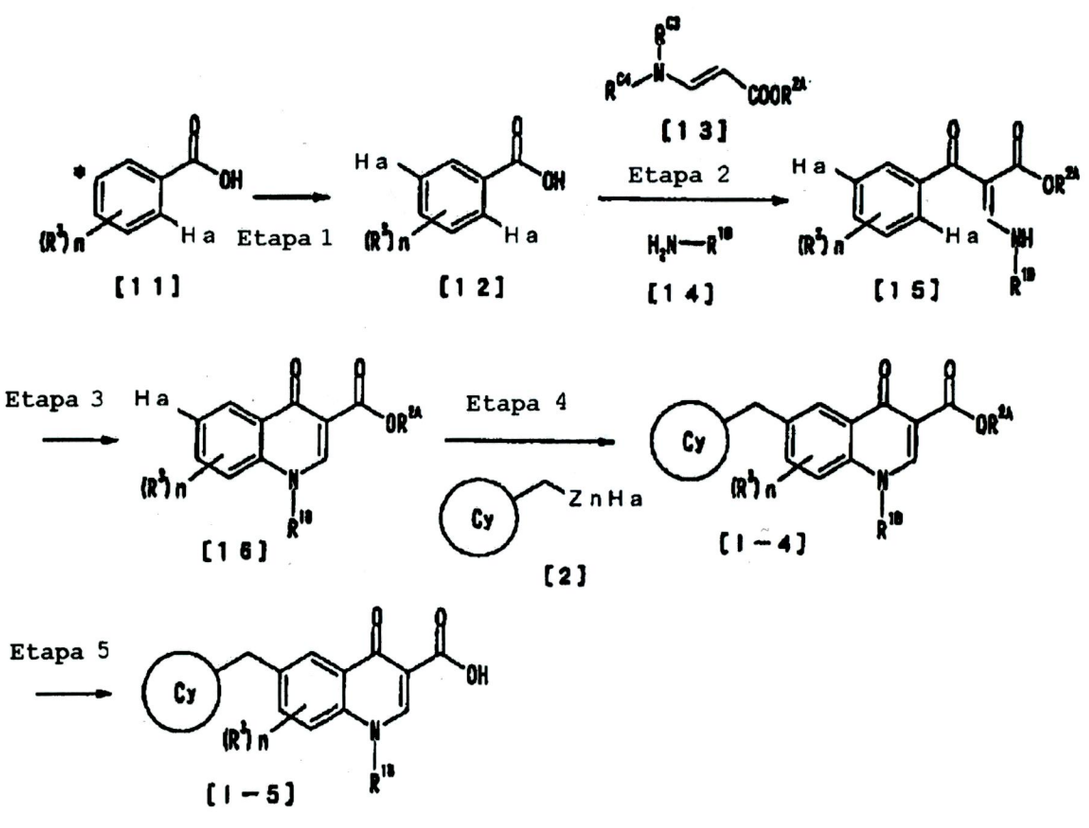
Como el grupo protector de hidroxilo, puede mencionarse grupo acetilo, grupo metiloxicarbonilo, grupo metoximetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo trimetilsililo, grupo terc-butildimetilsililo, grupo terc-butildifenilsililo y lo similar.

Por ejemplo, cuando R^{P1} es grupo acetilo o grupo metiloxicarbonilo, una reacción con calentamiento en la

presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y lo similar logra la desprotección. Un tratamiento que comprende el agregado de ácido clorhídrico conc. y calentamiento, calentamiento en amonio conc. y lo similar puede aplicarse.

Por ejemplo, cuando R^{P1} es terc-butildimetilsililo, la desprotección de grupo puede ser lograda por un tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en THF a la temperatura ambiente, un tratamiento en presencia de hidróxido de sodio en THF con calentamiento, un tratamiento con ácido acético-agua-THF a la temperatura ambiente o con calentamiento, y lo similar. En esta etapa, puede realizarse la desprotección de R^{P1} e hidrólisis de R^{2A} en dos fases.

Método de producción 2-1



en donde Hal^2 es un átomo halógeno y preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, R^{C3} y R^{C4} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo inferior tal como grupo metilo, grupo etilo y lo similar, R^{1B} es un "grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B" definidos precedentemente, un "grupo en anillo de carbono C_{3-10} opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido precedentemente, un "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A" definido precedentemente o "$-OR^{a4}$" definido precedentemente, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, en donde el sustituyente denominado R^3 no es sustituido en la posición *.

Etapa 1

En la presente, Hal^1 es preferentemente bromo o iodo, y el compuesto [12] puede obtenerse por medio de una reacción de halogenación convencional.

Por ejemplo, el compuesto [11] se hace reaccionar con un agente de halogenación como N-bromosuccinimida, N-iodosuccinimida y lo similar en un solvente tal como ácido trifluorometansulfónico, ácido acético, ácido sulfúrico conc., DMF y lo similar a la temperatura ambiente o con calentamiento para producir el compuesto [12].

Etapa 2

Un haluro ácido se obtiene por un método convencional

mediante, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto [12] con calentamiento con un agente de halogenación tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y lo similar, en un solvente tal como hidrocarburo (por ejemplo, tolueno, xileno etc.); solventes halogenados (por ej., diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano etc.); etil éster ácido acético y lo similar.

En la presente, por ejemplo, cuando se utiliza cloruro de tionilo como agente de halogenación, puede agregarse una cantidad catalizadora de DMF.

Luego, se agrega compuesto [13] para permitir la reacción en un solvente en presencia de una base como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potasio, piridina y lo similar a la temperatura ambiente o con calentamiento después que el compuesto resultante se hace reaccionar con el compuesto [14] a la temperatura ambiente o con calentamiento para producir el compuesto [15].

Como solvente, pueden mencionarse hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; los éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como acetonitrilo y lo similar, etilo éster de ácido acético y una mezcla de éstos solventes.

Etapa 3

El compuesto [15] se hace reaccionar en la presencia de una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio,

hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y lo similar, en un solvente para producir el compuesto [16].

Como uno de los métodos de producción preferibles, compuesto [15] se puede hacer reaccionar en la presencia de 1,8-diazaciclo[5.4.0]-7-undeceno en un solvente a temperatura ambiente o con calentamiento para producir el compuesto [16].

Como el solvente, pueden mencionarse hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y lo similar; los éteres tales como 1,4-dioxano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y lo similar; los solventes polares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y lo similar y una mezcla de éstos solventes.

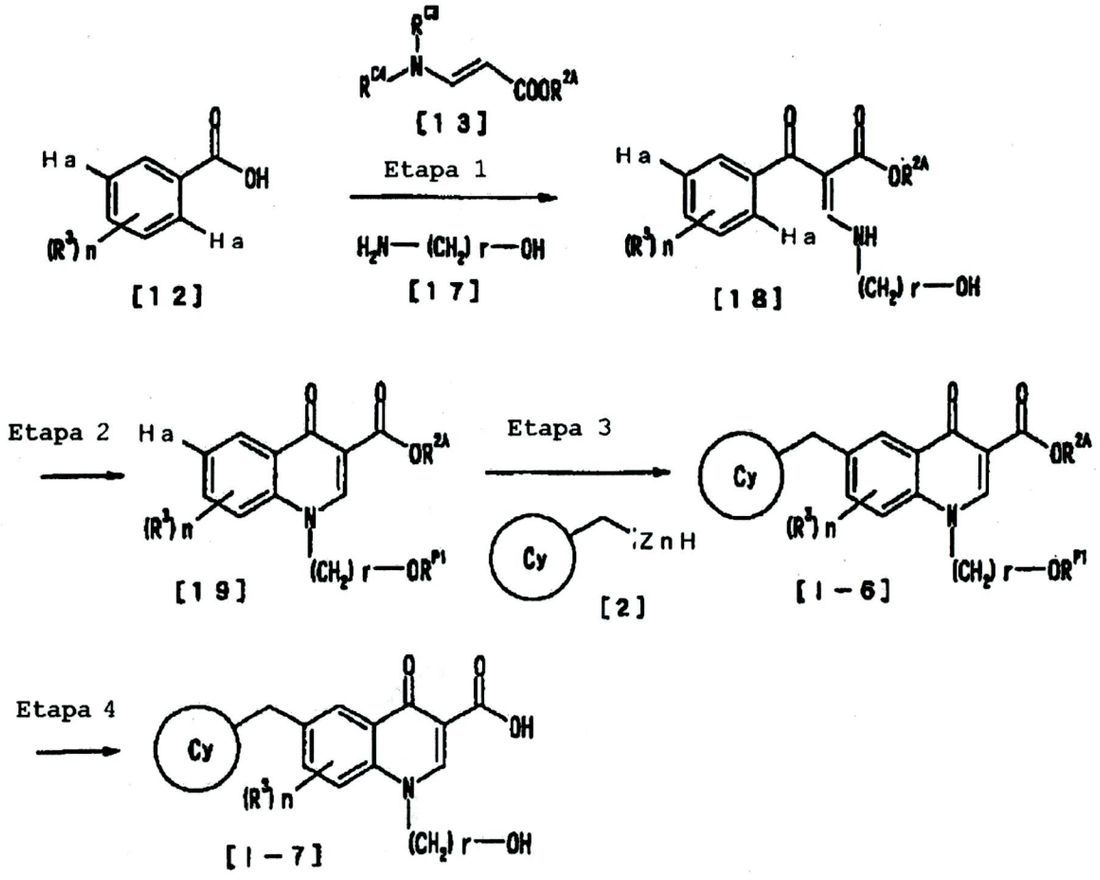
Etapa 4

El compuesto [16] se hace reaccionar con el compuesto [2] de la misma manera como en el Método de producción 1-1, Etapa 2 para producir el compuesto [I-4].

Etapa 5

El compuesto [I-4] se somete a la hidrólisis de la misma manera como en el Método de producción 1-1, Etapa 6 para producir el compuesto [I-5].

Método de la producción 2-2 Ejemplo de método de producción que comprende la introducción y eliminación de grupo protector hidroxilo



en donde cada símbolo es igual al definido anteriormente.

Etapa 1

El compuesto [12] que se obtuvo de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 1 se hace reaccionar con el compuesto [13] y compuesto [17] de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 2 para producir el compuesto [18].

Etapa 2

Un grupo protector se introduce en el grupo hidroxilo de compuesto [18] por un método convencional y entonces el compuesto es ciclizado de la misma manera como en el Método

de producción 2-1, Etapa 3 para producir el compuesto [19].

Alternativamente, el compuesto [18] es ciclizado de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 3 y entonces un grupo protector se introduce en el grupo hidroxilo por un método convencional para producir el compuesto [19].

Por ejemplo, cuando R^{P1} es un grupo terc-butildimetilsililo, el compuesto [18] se puede hacer reaccionar con imidazol y cloruro de terc-butildimetilsililo en un solvente tal como DMF y tolueno a la temperatura ambiente.

Cuando R^{P1} es un grupo metoxicarbonilo, el compuesto [18] se puede hacer reaccionar con piridina y clorocarbonato de metilo en un solvente tal como cloroformo con enfriamiento o a la temperatura ambiente.

Un método de producción similar puede usarse para NH_2-R^{1A}, en donde R^{1A} es un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido mediante por lo menos un grupo hidroxilo en vez del compuesto [17].

Etapa 3

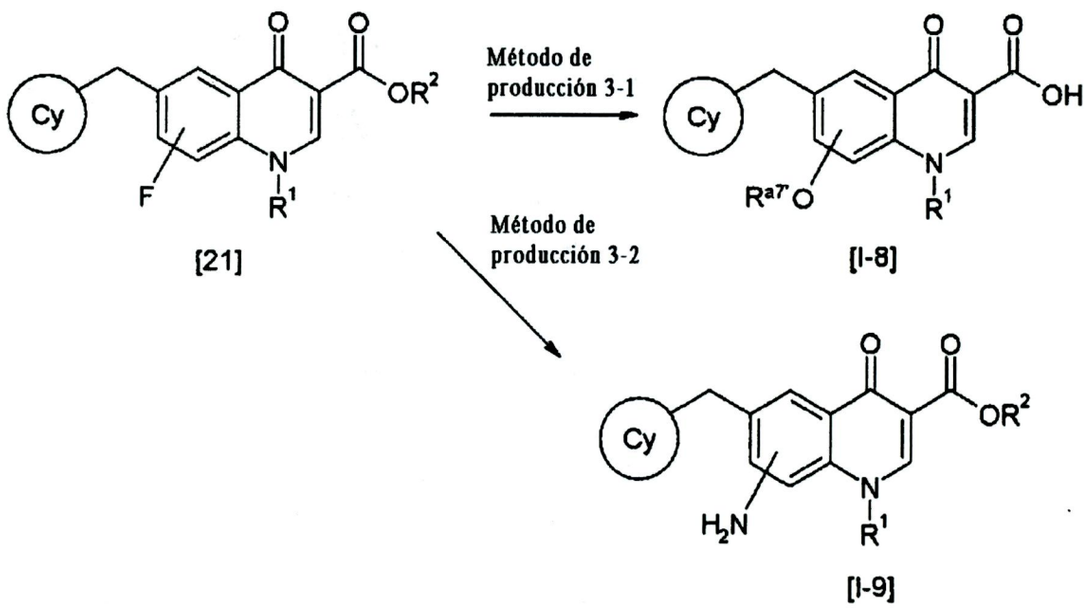
El compuesto [19] se hace reaccionar con el compuesto [2] de la misma manera como en el Método de producción 1-1, Etapa 2 para producir el compuesto [I-6].

Etapa 4

El compuesto [I-6] se somete a la hidrólisis por un método convencional de la misma manera como en el Método de producción 1-2, Etapa 2 para producir el compuesto [I-7]. En esta etapa, pueden realizarse la desprotección de R^{P1} e

hidrólisis de R^{2A} en dos fases.

Método de producción 3



en donde $R^{a7'}$ es un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo halógeno y grupo B, y los otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

El átomo de flúor en 4-oxoquinolina puede convertirse a $-OR^{a7}$, $-SR^{a7}$ ó $-NR^{a7}R^{a8}$ por una reacción con agente nucleofílico por un método convencional. Los mismos pueden convertirse además en $-NR^{a7}COR^{a9}$ ó $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$ por un método convencional.

Este método de producción es conveniente para introducir un sustituyente en la posición 7 en 4-oxoquinolina.

Método de producción 3-1

Un grupo alcoxilo se introduce en el compuesto [21] por un método convencional para producir el compuesto [I-8].

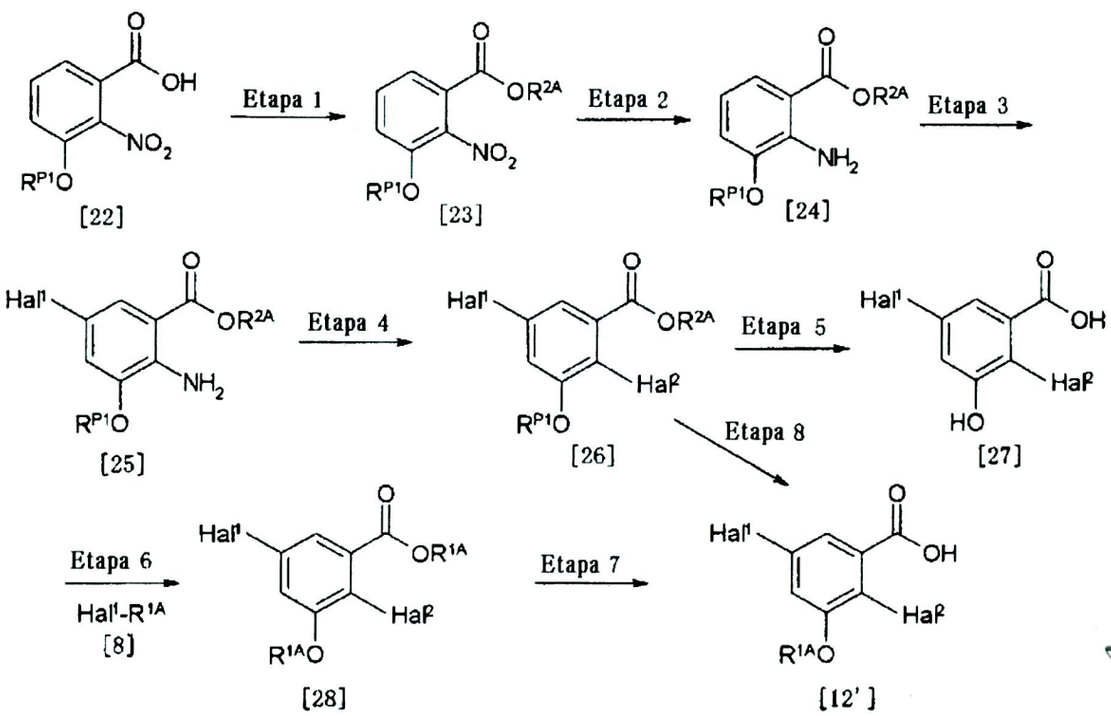
Por ejemplo, el compuesto [I-8] puede obtenerse por la reacción con alcóxido de metal con calentamiento en alcohol

tal como metanol, etanol, porpanol, butanol y lo similar, y luego hidrólisis.

Un alcohol como solvente y un alcóxido de metal necesitan ser determinados en correspondencia con un grupo alcoxilo deseado. En el caso de un grupo metoxilo, metóxido de sodio o metóxido de potasio se hace reaccionar en metanol, y en el caso de un grupo etoxilo, etóxido de sodio o etóxido de potasio se hace reaccionar en el etanol.

Método de producción 3-2 El compuesto [21] se somete a la aminación por un método convencional para producir el compuesto [I-9]. Por ejemplo, el compuesto [I-9] puede obtenerse por una reacción con una amina en un solvente orgánico inactivo tal como THF, dioxano, cloroformo, diclorometano, metanol, etanol, piridina y lo similar con calentamiento. Además, el compuesto [I-9] también puede obtenerse por una reacción con una amina con irradiación de microonda en DMF.

Método de producción 4 Los ejemplos de los métodos de producción del compuesto intermedio [12] se ilustran a continuación.



en donde cada símbolo es igual al definido anteriormente.

Etapa 1

Un grupo protector se introduce en ácido carboxílico de compuesto [22] por un método convencional para producir el compuesto [23].

En el caso de esterificación, por ejemplo, el compuesto [23] puede obtenerse por medio de una reacción con un agente alquilación tal como ioduro de metilo y lo similar en un solvente tal como DMF, THF, tolueno y lo similar en la presencia de una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y lo similar.

Etapa 2

El compuesto [23] es reducido por un método convencional de la misma manera como en el Método de producción 1-1, Etapa 3 para producir el compuesto [24].

Etapa 3

El compuesto [24] se somete a la halogenación por un método convencional de la misma manera como en el Método de producción 2-1, Etapa 1 para producir el compuesto [25].

Etapa 4

El compuesto [25] se somete a la diazotización con nitrito de sodio y ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en

agua o un solvente orgánico inactivo tal como THF, dioxano, acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, metanol, etanol, la piridina y lo similar con enfriamiento o a la temperatura ambiente, y luego se somete a la halogenación con haluro cuproso como cloruro de cobre y lo similar y ácido clorhídrico conc. con enfriamiento o con calentamiento para producir el compuesto [26]. En la presente, Hal^2 es preferentemente un átomo de cloro.

Etapa 5

El grupo hidroxilo del compuesto [26] es desprotegido por un método convencional para dar el compuesto [27].

Por ejemplo, cuando R^{P1} es un grupo metilo, el compuesto [27] puede obtenerse por la reacción con tribromuro de boro en diclorometano con enfriamiento.

Etapa 6

El compuesto [27] se hace reaccionar con el compuesto [8] en la presencia de una base en un solvente para producir el compuesto [28].

Como el compuesto [8], puede mencionarse por ejemplo, agente de alquilación tal como ioduro de etilo y lo similar.

Como la base, puede mencionarse carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de litio, y lo similar, dando preferencia al carbonato de potasio.

Como solvente, pueden mencionarse alcoholes tales como metanol, etanol, n-porpanol, isopropanol y lo similar; los hidrocarburos tales como benceno, tolueno, hexano, xileno y lo similar; los solventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-