(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7622229号
(P7622229)

(45)発行日　令和7年1月27日(2025.1.27)

(24)登録日　令和7年1月17日(2025.1.17)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　417/12　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	417/12　　ＣＳＰ
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00　１１１
Ａ６１Ｐ　1/16　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	1/16
Ａ６１Ｋ　31/5377(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/5377

ＦＩ

請求項の数　6　（全497頁）

(21)出願番号　特願2023-536454(P2023-536454)
(86)(22)出願日　令和3年12月16日(2021.12.16)
(65)公表番号　特表2023-554405(P2023-554405A)
(43)公表日　令和5年12月27日(2023.12.27)
(86)国際出願番号　PCT/IB2021/061839
(87)国際公開番号　WO2022/130270
(87)国際公開日　令和4年6月23日(2022.6.23)
審査請求日　令和6年10月24日(2024.10.24)
(31)優先権主張番号　63/126,593
(32)優先日　令和2年12月17日(2020.12.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
早期審査対象出願

(73)特許権者　391008951
アストラゼネカ・アクチエボラーグ
ＡＳＴＲＡＺＥＮＥＣＡ　ＡＫＴＩＥＢＯＬＡＧ
スウェーデン国エスエー－１５１　８５　セーデルテイエ
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　ブローナルト，ヨーナス
スウェーデン、エスエー－１５１　８５　セーデルテイエ、アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(72)発明者　ホルム，ビョルン

最終頁に続く

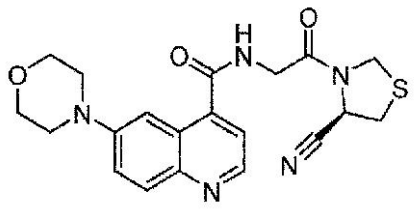
(54)【発明の名称】　Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－キノリン－４－カルボキサミド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記構造：

【化１】

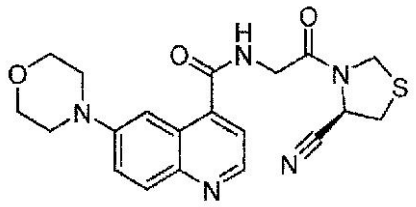


を有する（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミドである化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

下記構造：

【化２】

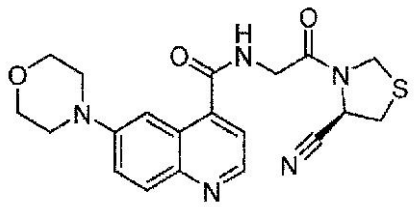


を有する（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミドの非塩形態の化合物である、請求項１に記載の化合物又はその塩。

【請求項３】

下記構造：

【化３】



を有する（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミドの薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物又はその塩。

【請求項４】

請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物又はその塩、及び１種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項５】

肝疾患を治療するか又は予防するための医薬であって、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を含む、医薬。

【請求項６】

前記肝疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎である、請求項５に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本開示は一般に、Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－キノリン－４－カルボキサミド及びその薬学的に許容される塩に関する。本明細書はさらに、そのような化合物及び塩を含む医薬組成物；プロリルエンドペプチダーゼ線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）に媒介される病態を治療するか又は予防するためのそのような化合物及び塩の使用；そのような化合物及び塩を含むキット；並びにそのような化合物及び塩を製造するための方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

ＦＡＰ、ＩＩ型膜貫通セリンプロテアーゼは、組織修復及び治癒に関与する線維芽細胞様細胞によって発現される。非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）の文脈において、ＦＡＰは、線維症形成に関与する活性化された肝星細胞の細胞表面上で上方制御され（非特許文献１）、疾患予後を予測するＮＡＳＨの主要な態様である（非特許文献２）。ＦＡＰはまた、シェディングされた血漿プロテアーゼとして存在し得る。循環ＦＡＰのレベルの増大は、ＮＡＳＨ疾患の重症度と関連付けられる（非特許文献３）。

【０００３】

ＦＡＰは、Ｇｌｙ－Ｐｒｏの後にコンセンサス切断モチーフを有し、エンドペプチダーゼ及びエキソペプチダーゼ活性の両方を呈する。既知の酵素活性としては、コラーゲン（非特許文献１）、α２－抗プラスミン（α２ＡＰ）（非特許文献４）、及び線維芽細胞増殖因子２１（ＦＧＦ２１）（非特許文献５）の切断が挙げられる。活性化された線維芽細胞の細胞表面でのＦＡＰ活性（コラーゲンの切断を含む）は、線維化促進環境を発生させる。α２ＡＰのＦＡＰ切断は、フィブリンへのα２ＡＰのより効率的な架橋をもたらし、フィブリンクリアランスの低減を引き起こす。ＦＧＦ２１のＦＡＰ切断は、ＦＧＦ２１の代謝効果を不活性化する（非特許文献５）。全てのこれらの活性は、ＮＡＳＨ疾患の悪化と関連付けられ、ＦＡＰの阻害は、複数の機構に影響を及ぼすことによってＮＡＳＨ及び他の病態を治療する可能性を有する。

【０００４】

ＦＡＰ活性の阻害は、そのような活性と関連付けられるＮＡＳＨ及び他の疾患を治療するための現在開発されていない治療手法である。ＦＡＰ活性を広く阻害するか、又はＦＡＰ活性を特異的に阻害する承認された薬理学的薬剤は現在利用可能ではない。したがって、ＦＡＰ阻害剤、特に、薬理学的に適切な選択性及びバイオアベイラビリティを有し、したがって、そのような治療を必要とする対象への投与に好適なＦＡＰ阻害剤が必要とされている。本開示は、ＮＡＳＨ及び関連する病態の治療又は予防のためのそのような化合物とともに対応する医薬組成物及び方法を提供することによってこの広範なアンメットニーズに対処する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【文献】Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ １９９９，２９，１７６８

【文献】Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ ２０２０，１５８，１６１１

【文献】Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｒｅｓ Ｃｌｉｎ Ｐｒａｃｔ ２０１５，１０８，４６６

【文献】Ｂｌｏｏｄ ２００４ １０３，３７８３

【文献】Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ ２０１６，４７３，６０５

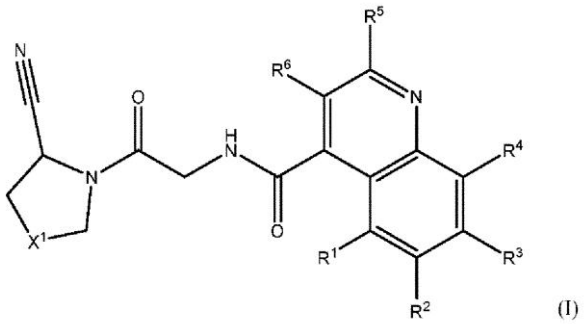
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００６】

一態様では、本開示は、式（Ｉ）の構造を有する化合物：

【化１】



(I)

及びその薬学的に許容される塩（式中、

X^1は、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$－からなる群から選択され；

R^1は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～6}$－アルコキシからなる群から選択され；

R^2は、

（ａ）合計で４～１０個の環原子を含有するヘテロシクリル（ヘテロシクリル環は：（ｉ）飽和、部分飽和、又は完全不飽和の単環式又は縮合二環式環であり、（ｉｉ）１、２、又は３個の窒素環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、ヒ

ドロキシ、オキソ、シアノ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ３～６－シクロアルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル、Ｃ３～６－シクロアルキルカルボニル、Ｃ１～３－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル－Ｃ１～３－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つ（ａ）Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ３～６－シクロアルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル、Ｃ３～６－シクロアルキルカルボニル、Ｃ１～３－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル－Ｃ１～３－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく、且つ（ｂ）Ｃ１～６アルキルはさらに、１個以上のヒドロキシで置換されてもよい）；

（ｂ）合計で５～１０個の環原子を含有するヘテロシクリル（ヘテロシクリル環は：（ｉ）飽和、部分飽和、又は完全不飽和の単環式又は縮合二環式環であり、（ｉｉ）（ａ）１個の窒素環原子及び１個の酸素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、又は（ｂ）１個の窒素環原子及び１個の硫黄環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つＣ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい）；及び

（ｃ）合計で６～１１個の環原子を含有するスピロヘテロシクリル（スピロヘテロシクリルは：（ｉ）２個の飽和環を含み、（ｉｉ）（ａ）１又は２個の窒素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、（ｂ）１又は２個の窒素環原子及び１又は２個の酸素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、又は（ｃ）１個の窒素環原子及び１個の硫黄環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－ハロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～６－ハロアルコキシ、及びＣ１～６－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される）

からなる群から選択され；

R^3は、水素、ハロゲン、及びＣ１～３－アルキルからなる群から選択され；

R^4は、水素、ハロゲン、及びＣ１～３－アルキルからなる群から選択され；

R^5は、水素、ハロゲン、及びＣ１～３－アルキルからなる群から選択され；且つ

R^6は、水素、ハロゲン、及びＣ１～３－アルキルからなる群から選択される）を提供する。

【０００７】

別の態様では、本開示は、本明細書でさらに定義されるとおりの式（ＩＩ）、（ＩＩＩ－Ａ）、（ＩＩＩ－Ｂ）、（ＩＩＩ－Ｃ）、（ＩＩＩ－Ｄ）、（ＩＩＩ－Ｅ）、（ＩＶ）

、（ＩＶ－Ａ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、又は（ＸＩ）の構造を有する化合物、及びその薬学的に許容される塩を提供する。

【０００８】

別の態様では、本開示は、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ－Ａ）、（ＩＩＩ－Ｂ）、（ＩＩＩ－Ｃ）、（ＩＩＩ－Ｄ）、（ＩＩＩ－Ｅ）、（ＩＶ）、（ＩＶ－Ａ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、若しくは（ＸＩ）の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【０００９】

別の態様では、本開示は、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ－Ａ）、（ＩＩＩ－Ｂ）、（ＩＩＩ－Ｃ）、（ＩＩＩ－Ｄ）、（ＩＩＩ－Ｅ）、（ＩＶ）、（ＩＶ－Ａ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、若しくは（ＸＩ）の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩；第２の薬理学的薬剤；及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【００１０】

別の態様では、本開示は、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ－Ａ）、（ＩＩＩ－Ｂ）、（ＩＩＩ－Ｃ）、（ＩＩＩ－Ｄ）、（ＩＩＩ－Ｅ）、（ＩＶ）、（ＩＶ－Ａ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、若しくは（ＸＩ）の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を必要とする対象に投与することによってＦＡＰに媒介される病態を治療するか又は予防するための方法を提供する。さらなる態様では、ＦＡＰに媒介される病態は、肝疾患、２型糖尿病、心血管病態、肥満、肥満関連病態、線維症、ケロイド障害、炎症、及び癌からなる群から選択される。さらなる態様では、ＦＡＰに媒介される病態は、肝疾患、特に、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）である。

【００１１】

別の態様では、本開示は、ＦＡＰに媒介される病態を治療するか又は予防するための医薬としての使用のための式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ－Ａ）、（ＩＩＩ－Ｂ）、（ＩＩＩ－Ｃ）、（ＩＩＩ－Ｄ）、（ＩＩＩ－Ｅ）、（ＩＶ）、（ＩＶ－Ａ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、若しくは（ＸＩ）の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【００１２】

別の態様では、本開示は、ＦＡＰに媒介される病態を治療するか又は予防するための医薬を調製するための式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ－Ａ）、（ＩＩＩ－Ｂ）、（ＩＩＩ－Ｃ）、（ＩＩＩ－Ｄ）、（ＩＩＩ－Ｅ）、（ＩＶ）、（ＩＶ－Ａ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、若しくは（ＸＩ）の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【００１３】

別の態様では、本開示は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ－Ａ）、（ＩＩＩ－Ｂ）、（ＩＩＩ－Ｃ）、（ＩＩＩ－Ｄ）、（ＩＩＩ－Ｅ）、（ＩＶ）、（ＩＶ－Ａ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、若しくは（ＸＩ）の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を含むキットを提供する。

【００１４】

別の態様では、本開示は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ－Ａ）、（ＩＩＩ－Ｂ）、（ＩＩＩ－Ｃ）、（ＩＩＩ－Ｄ）、（ＩＩＩ－Ｅ）、（ＩＶ）、（ＩＶ－Ａ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、若しくは（ＸＩ）の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を調製するための方法を提供する。

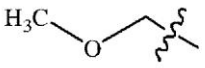
【発明を実施するための形態】

【００１５】

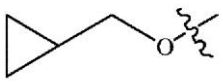
多くの実施形態が、本明細書の全体を通して詳述されており、当業者に明らかとなろう。本明細書は、本明細書に記載される任意の特定の実施形態に限定されるものとして解釈

されるべきではない。
【００１６】
Ｉ．定義
本明細書で開示される実施形態に関して、以下の用語は、下記の意味を有する。
【００１７】
「１つの（ａ）」又は「１つの（ａｎ）」に対する参照は、「１つ以上」を意味する。全体にわたって複数形及び単数形は、数の指定がある場合は除いて、互換的なものとして処理されるべきである。
【００１８】
文脈上別段の要求がない限り、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」又は「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」又は「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という語は、それらが排他的に解釈されるのではなく、包括的に解釈され、且つ出願人が下記の請求項を含む本特許を解釈する際に、それらの単語の各々がそのように解釈されることを意図していることに基づき且つ明確に理解した上で使用される。
【００１９】
用語「ハロゲン」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、フッ素基（－Ｆとして示され得る）、塩素基（－Ｃｌとして示され得る）、臭素基（－Ｂｒとして示され得る）、又はヨウ素基（－Ｉとして示され得る）を意味する。
【００２０】
用語「ヒドロキシ」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、－ＯＨを意味する。
【００２１】
用語「シアノ」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、－ＣＮを意味する。
【００２２】
用語「オキソ」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、オキソ基を意味し、＝Ｏとして示され得る。
【００２３】
用語「アルキル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、直鎖又は分岐鎖飽和ヒドロカルビル置換基（すなわち、炭素及び水素のみを含有する置換基）を意味する。アルキルは典型的には、１～約２０個の炭素原子、より典型的には、１～約１２個の炭素原子、さらにより典型的には、１～約８個の炭素原子、さらにより典型的には、１～約６個の炭素原子を含有する。そのような置換基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソ－アミル、２，２－ジメチルプロピル、ヘキシル、ヘプチル、及びオクチルが挙げられる。
【００２４】
用語「シクロアルキル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、３～約１４個の炭素環原子、より典型的には、３～約１２個の炭素環原子、さらにより典型的には、３～約８個の炭素環原子を含有する飽和カルボシクリル置換基を意味する。シクロアルキルは、典型的には３～６個の炭素環原子を含有する単一の炭素環を含む。単環シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる。
【００２５】
用語「シクロアルキルアルキル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、シクロアルキルで置換されたアルキルを意味する。そのような置換基の例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、及びシクロヘキシルメチルが挙げられる。
【００２６】
用語「アルコキシ」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、アルキルエーテル置換基、すなわち、アルキル－Ｏ－を意味する。アルコキシの例としては、メトキシ（CH_3－Ｏ－）、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソ－ブトキシ

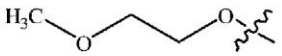
、ｓｅｃ－ブトキシ、及びｔｅｒｔ－ブトキシが挙げられる。したがって、例えば、
（ｉ）用語「アルコキシアルキル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下として示され得る「メトキシメチル」などのアルコキシで置換されたアルキルを意味する：
【化２】



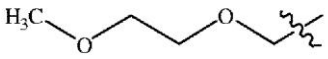
；
（ｉｉ）用語「シクロアルキルアルコキシ」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下として示され得る「シクロプロピルメトキシ」などのシクロアルキルで置換されたアルコキシを意味する：
【化３】



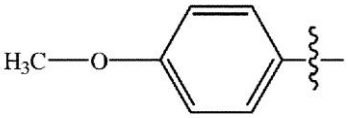
；
（ｉｉｉ）用語「アルコキシアルコキシ」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下として示され得る「メトキシエトキシ」などの別のアルコキシで置換されたアルコキシを意味する：
【化４】



；
（ｉｖ）用語「アルコキシアルコキシアルキル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下として示され得る「メトキシエトキシメチル」などのアルコキシアルコキシで置換されたアルキルを意味する：
【化５】

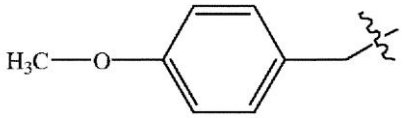


；
（ｖ）用語「アルコキシフェニル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下として示され得る「４－メトキシフェニル」などのアルコキシで置換されたフェニルを意味する：
【化６】



；及び
（ｖｉ）用語「アルコキシフェニルアルキル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下として示され得る「４－メトキシフェニルメチル」などのアルコキシフェニルで置換されたアルキルを意味する：

【化７】



。

【００２７】

いくつかの例では、置換基（例えば、アルキル、シクロアルキルなど）における炭素原子の数は、接頭辞「Ｃ$_{x}$～$_{y}$－」によって示され、ｘは置換基における炭素原子の最小数であり、ｙは置換基における炭素原子の最大数である。したがって、例えば、「Ｃ$_{1}$～$_{6}$－アルキル」は、１～６個の炭素原子を含有するアルキル置換基を指す。さらに例示すると、Ｃ$_{3}$～$_{6}$－シクロアルキルは、３～６個の炭素環原子を含有するシクロアルキル置換基を指す。

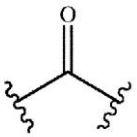
【００２８】

接頭辞「ハロ」は、接頭辞が付けられる置換基が、１個以上の独立して選択されるハロゲン基で置換されることを示す。例えば、ハロアルキルは、少なくとも１個の水素基がハロゲン基で置き換えられているアルキル置換基を意味する。ハロゲンで置き換えられる２個以上の水素が存在する場合、ハロゲンは、同一であってもよいし、異なっていてもよい。ハロアルキルの例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、１，１，１－トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、及びジクロロプロピルが挙げられる。同様に、「ハロアルコキシ」は、少なくとも１個の水素基がハロゲン基で置き換えられているアルコキシ置換基を意味する。ハロゲンで置き換えられる２個以上の水素が存在する場合、ハロゲンは、同一であってもよいし、異なっていてもよい。ハロアルコキシ置換基の例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ（「パーフルオロメチルオキシ」としても知られる）、１，１，１－トリフルオロエトキシ、及びクロロメトキシが挙げられる。

【００２９】

用語「カルボニル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下としても示され得る－Ｃ（Ｏ）－を意味する：

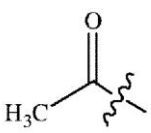
【化８】



。したがって、例えば、

（ｉ）用語「アルキルカルボニル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下として示され得る「メチルカルボニル」（すなわち、アセチル）：

【化９】

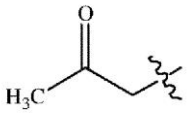


、並びに

エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、及びヘキシルカルボニルなどの他のアルキルカルボニル置換基などのアルキル－Ｃ（Ｏ）－を意味する；

（ｉｉ）用語「アルキルカルボニルアルキル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下として示され得る「メチルカルボニルメチル」などのアルキルカルボニルで置換されたアルキルを意味する：

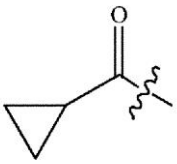
【化１０】



；

（ｉｉｉ）用語「シクロアルキルカルボニル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下として示され得る「シクロプロピルカルボニル」などのシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－を意味する：

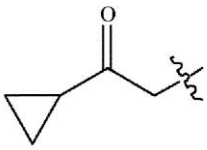
【化１１】



；及び

（ｉｖ）用語「シクロアルキルカルボニルアルキル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下として示され得る「シクロプロピルカルボニルメチル」などのシクロアルキルカルボニルで置換されたアルキルを意味する

【化１２】



。

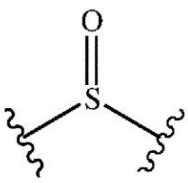
【００３０】

用語「チオ」又は「チア」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、－Ｓ－としても示され得る二価硫黄原子を意味する。

【００３１】

用語「スルフィニル」又は「スルホキシド」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下としても示され得る－Ｓ（Ｏ）－を意味する。

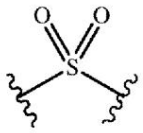
【化１３】



【００３２】

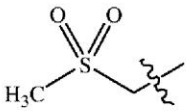
用語「スルホニル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下としても示され得る－Ｓ（Ｏ）$_2$－を意味する。

【化１４】



したがって、例えば、「アルキルスルホニル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－を意味する。アルキルスルホニル置換基の例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、及びプロピルスルホニルが挙げられる。同様に、用語「アルキルスルホニルアルキル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下として示され得る「メチルスルホニルメチル」などのアルキルスルホニルで置換されたアルキルを意味する：

【化１５】

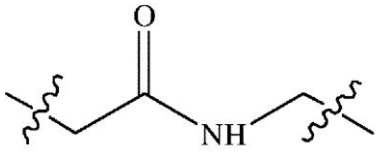


。

【００３３】

用語「アルキルカルボニルアミノアルキル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、以下としても示され得る「メチルカルボニルアミノメチル」などのアルキル－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－アルキルを意味する：

【化１６】



。

【００３４】

用語「ヘテロシクリル」（単独又は別の用語との組み合わせ）は、合計で３～１４個の環原子を含有する飽和、部分飽和、又は完全不飽和（すなわち、ヘテロアリール）環構造を意味する。環原子の少なくとも１個は、ヘテロ原子（すなわち、酸素、窒素、又は硫黄）であり、残りの環原子は、独立して、炭素、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される。

【００３５】

ヘテロシクリルとしては、例えば、３～７員、例えば、３～６員、５～７員、例えば、５又は６員を有する単環式飽和、部分不飽和、及び完全不飽和環構造が挙げられ、環の少なくとも１個の成員及び最大４個の成員、特に、１、２又は３個の成員は、当業者に知られる安定した組み合わせにおいて、Ｎ、Ｏ及びＳから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、炭素原子である。単環式ヘテロシクリルの例としては、フラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオフェニル、ジヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリル、イソピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イソイミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジチオリル、オキサチオリル、オキサゾリル

、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チオジアゾリル、オキサチアゾリル、ジオキサゾリル、オキサチアゾリル、オキサチオリル、オキサチオラニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、トリアジニル、オキサジニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサチアジニル、モルホリニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、及びジアゼピニルが挙げられる。

【００３６】

ヘテロシクリルはさらに、合わせて縮合された二環式環構造（すなわち、縮合二環式）又はただ１個の共有原子を有する二環（すなわち、スピロ）を含み、少なくとも１個のそのような環は、環原子としてヘテロ原子（すなわち、窒素、酸素、又は硫黄）含有する。合わせて縮合された２個の環構造を有するヘテロシクリルの例としては、インドリジニル、ピリンジニル、ピラノピロリル、４Ｈ－キノリジニル、プリニル、ナフチリジニル、ピリドピリジニル、プテリジニル、インドリル、イソインドリル、インドレニニル、イソインダゾリル、ベンザジニル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾジアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサゾリル、インドキサジニル、アントラニリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾキサジニル、ベンゾイソキサジニル、及びテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。

【００３７】

置換基は、それが１個以上の水素原子に結合されている少なくとも１個の炭素又は窒素原子を含む場合、「置換可能」である。したがって、例えば、水素、ハロゲン、及びシアノは、この定義の範囲外である。

【００３８】

置換基が「置換され」ていると記載される場合、非水素基が、置換基の炭素又は窒素上で基の代わりに存在する。したがって、例えば、置換されたアルキル置換基は、アルキル置換基であり、少なくとも１個の非水素基が、アルキル置換基上で水素基の代わりに存在する。例示するために、モノフルオロアルキルは、１個のフルオロ基で置換されたアルキルであり、ジフルオロアルキルは、２個のフルオロ基で置換されたアルキルである。置換基上に２個以上の置換基が存在する場合、それぞれの非水素基は、同一であってもよいし、異なっていてもよい（別段の指定がない限り）ことが認識されるべきである。

【００３９】

置換基が「任意選択により置換され」ていると記載される場合、置換基は、（１）置換されていなくてもよいし、（２）置換されてもよい。置換基の炭素が、置換基のリストの１個以上で任意選択により置換されていると記載される場合、炭素上の水素の１個以上（存在する限り）は、別々に且つ／又は合わせて、独立して選択された任意選択の置換基で置き換えられてもよい。置換基の窒素が、置換基のリストの１個以上で任意選択により置換されていると記載される場合、窒素上の水素の１個以上（存在する限り）はそれぞれ、独立して選択された任意選択の置換基で置き換えられてもよい。

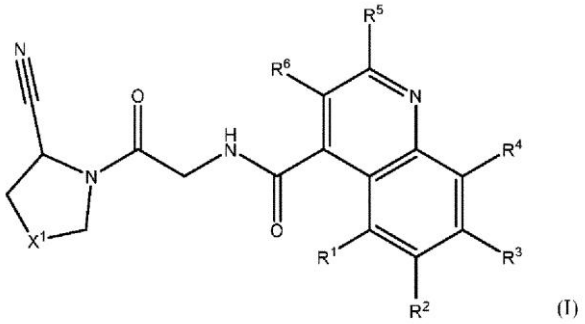
【００４０】

置換基が群から「独立して選択され」ていると記載される場合、各置換基は、他のものとは独立して選択される。したがって、各置換基は、他の置換基と同一であってもよいし、異なっていてもよい。

【００４１】

用語「薬学的に許容される」は、修飾された名詞が、医薬品として又は医薬品の一部としての使用に適切であることを意味するように本明細書で形容詞的に使用される。例えば、「薬学的に許容される塩」は、哺乳動物、特に、ヒトにおける使用に好適な塩であり、無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸、又は哺乳動物、特に、ヒトにおける使用に好適な塩基性若しくは酸性アミノ酸を有する塩を含む。

【００４２】
薬理学的薬剤の「治療有効量」は、臨床結果を含む有利な又は所望の結果をもたらすのに十分な量であり、そのためそれが投与されている状況に依存することになる。薬理学的薬剤が、肝疾患を治療するために投与されている場合、例えば、薬剤の治療有効量は、薬剤の投与を伴わずに得られる応答と比較して、対象において抗肝疾患効果を提供するのに十分である単独の又は追加の療法と組み合わせた薬剤の量である。
【００４３】
用語「予防する」は、通常の熟達した医師によって容易に理解され、特定の病態の治療に関して、その標準的な意味を有することが意図されることを含むことができ、疾患の発症を予防するための一次予防、及び病態が既に発症しており、且つ患者が、疾患の増悪若しくは悪化又は病態に関連する新たな症状の発症に対して一時的又は持続的に保護される二次予防を含む。
【００４４】
用語「治療する」は、通常の熟達した医師によって容易に理解され、特定の病態の治療に関して、（１）治療されている病態の程度又は原因を減少させること、及び／又は（２）病態と関連する１つ以上の症状を軽減するか又は寛解させることを含み得る。肝疾患の治療は、例えば、全体的に又は部分的に、肝疾患の拡散又は進行を安定化すること（すなわち、悪化しないこと）、遅らせること、若しくは緩徐化すること；治療を受けない場合に予測される生存と比較して生存を延長すること；及び／又はそうでない場合、癌若しくは肝疾患の重症度を寛解させるか若しくは緩和することを含み得る。
【００４５】
ＩＩ．化合物
一実施形態では、本開示は、式（Ｉ）の構造を有する化合物：
【化１７】



(I)

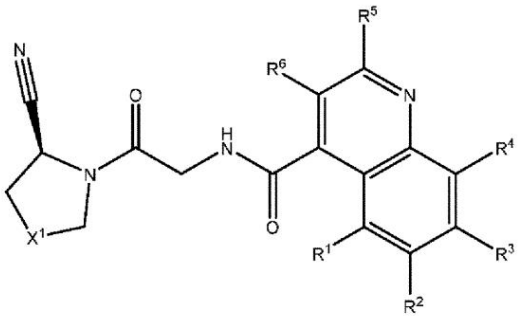
及びその薬学的に許容される塩（式中、
X^1は、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$－からなる群から選択され；
R^1は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～6}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^2は、
（ａ）合計で４～１０個の環原子を含有するヘテロシクリル（ヘテロシクリル環は：（ｉ）飽和、部分飽和、又は完全不飽和の単環式又は縮合二環式環であり、（ｉｉ）１、２、又は３個の窒素環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル

、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つ（ａ）Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ３～６－シクロアルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル、Ｃ３～６－シクロアルキルカルボニル、Ｃ１～３－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル－Ｃ１～３－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく、且つ（ｂ）Ｃ１～６アルキルはさらに、１個以上のヒドロキシで置換されてもよい）；
（ｂ）合計で５～１０個の環原子を含有するヘテロシクリル（ヘテロシクリル環は：（ｉ）飽和、部分飽和、又は完全不飽和の単環式又は縮合二環式環であり、（ｉｉ）（ａ）１個の窒素環原子及び１個の酸素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、又は（ｂ）１個の窒素環原子及び１個の硫黄環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つＣ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい）；及び
（ｃ）合計で６～１１個の環原子を含有するスピロヘテロシクリル（スピロヘテロシクリルは：（ｉ）２個の飽和環を含み、（ｉｉ）（ａ）１又は２個の窒素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、（ｂ）１又は２個の窒素環原子及び１又は２個の酸素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、又は（ｃ）１個の窒素環原子及び１個の硫黄環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－ハロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～６－ハロアルコキシ、及びＣ１～６－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される）
からなる群から選択され；
Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、及びＣ１～３－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{4}は、水素、ハロゲン、及びＣ１～３－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、及びＣ１～３－アルキルからなる群から選択され；且つ
Ｒ^{6}は、水素、ハロゲン、及びＣ１～３－アルキルからなる群から選択される）を提供する。

【００４６】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（ＩＩ）の構造を有する化合物：

【化１８】



(II)

及びその薬学的に許容される塩（式中、X^1、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、及びR^6は、式（Ｉ）の化合物に関して上で定義されるとおりである）を提供する。一態様では、X^1は、－Ｓ－である。別の態様では、X^1は、－Ｓ（Ｏ）－である。別の態様では、X^1は、$-S(O)_2-$である。

【００４７】

いくつかの実施形態では、R^1は、水素、ハロゲン、及び$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から選択される。一態様では、R^1は、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択される。別の態様では、R^1は、水素である。別の態様では、R^1は、クロロである。別の態様では、R^1は、フルオロである。別の態様では、R^1は、メチルである。

【００４８】

いくつかの実施形態では、R^3は、水素、ハロゲン、及び$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から選択される。一態様では、R^3は、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択される。別の態様では、R^3は、水素である。別の態様では、R^3は、クロロである。別の態様では、R^3は、フルオロである。別の態様では、R^3は、メチルである。

【００４９】

いくつかの実施形態では、R^4は、水素、ハロゲン、及び$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から選択される。一態様では、R^4は、水素である。別の態様では、R^4は、クロロである。別の態様では、R^4は、フルオロである。別の態様では、R^4は、メチルである。

【００５０】

いくつかの実施形態では、R^5は、水素、ハロゲン、及び$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から選択される。一態様では、R^5は、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択される。別の態様では、R^5は、水素である。別の態様では、R^5は、フルオロである。別の態様では、R^5は、クロロである。別の態様では、R^5は、メチルである。

【００５１】

いくつかの実施形態では、R^6は、水素、ハロゲン、及び$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から選択される。一態様では、R^6は、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択される。別の態様では、R^6は、水素である。別の実施形態では、R^6は、クロロである。別の態様では、R^6は、フルオロである。別の態様では、R^6は、メチルである。

【００５２】

いくつかの実施形態では、R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つは、ハロゲン及び$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から選択され、残りのR^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基は全て水素である。一態様では、R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つは、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りのR^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基は全て水素である。別の態様では、R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つは、クロロ及びフルオロからなる群から選択され、残りのR^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基は全て水素である。別の態様では、R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つは、クロロであり、残りのR^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基は全て水素である。別の態様では、R^1、R^3、R^4、R^5、及び

Ｒ^{6}置換基のうちの１つは、フルオロであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。別の態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、メチルであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。

【００５３】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの少なくとも２つは、独立して、ハロゲン及びＣ$_{1\sim3}$－アルキルからなる群から選択され、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。一態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの２つは、独立して、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。

【００５４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの少なくとも１つは、クロロである。

【００５５】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの少なくとも１つは、フルオロである。

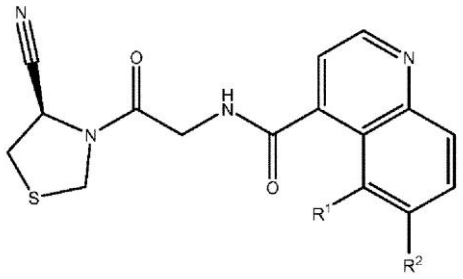
【００５６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの少なくとも１つは、メチルである。

【００５７】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（ＩＩＩ－Ａ）の構造を有する化合物：

【化１９】



(III-A)

及びその薬学的に許容される塩（式中、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、上の様々な実施形態において定義されるとおりである）を提供する。

【００５８】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（ＩＩＩ－Ｂ）の構造を有する化合物：

【化２０】



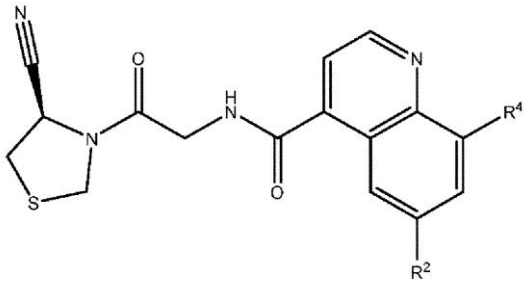
(III-B)

及びその薬学的に許容される塩（式中、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、上の様々な実施形態において定義されるとおりである）を提供する。

【００５９】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（ＩＩＩ－Ｃ）の構造を有する化合物：

【化２１】



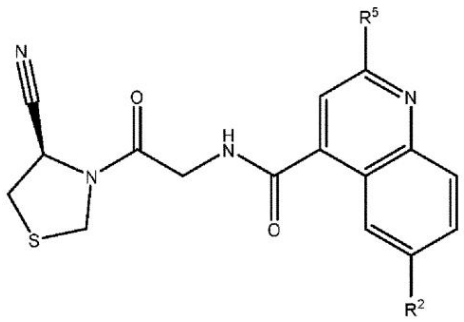
(III-C)

及びその薬学的に許容される塩（式中、Ｒ^{2}及びＲ^{4}は、上の様々な実施形態において定義されるとおりである）を提供する。

【００６０】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（ＩＩＩ－Ｄ）の構造を有する化合物：

【化２２】



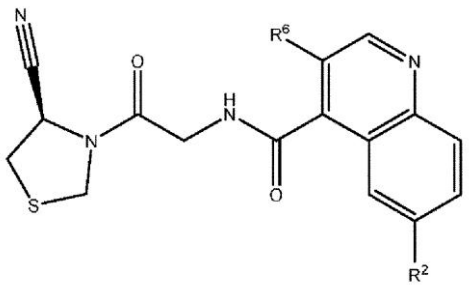
(III-D)

及びその薬学的に許容される塩（式中、Ｒ^{2}及びＲ^{5}は、上の様々な実施形態において定義されるとおりである）を提供する。

【００６１】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（ＩＩＩ－Ｅ）の構造を有する化合物：

【化２３】



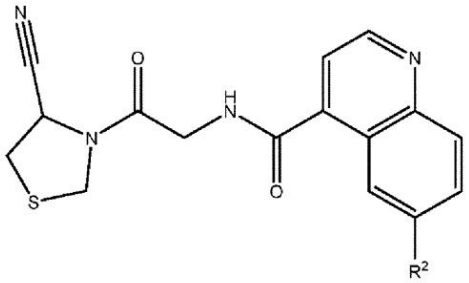
(III-E)

及びその薬学的に許容される塩（式中、Ｒ^{2}及びＲ^{6}は、上の様々な実施形態において定義されるとおりである）を提供する。

【００６２】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（ＩＶ）の構造を有する化合物：

【化２４】



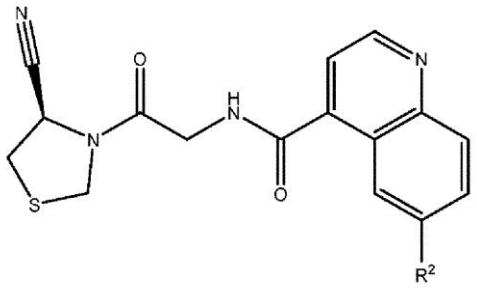
(IV)

及びその薬学的に許容される塩（式中、R^2は、式（Ｉ）の化合物に関して上で定義されるとおりである）を提供する。

【００６３】

いくつかの実施形態では、本開示は、式（ＩＶ－Ａ）の構造を有する化合物：

【化２５】



(IV-A)

又はその薬学的に許容される塩（式中、R^2は、式（Ｉ）の化合物に関して上で定義されるとおりである）を提供する。

【００６４】

Ａ．R^2は、単環式又は縮合二環式ヘテロシクリル（窒素及び炭素環原子）である

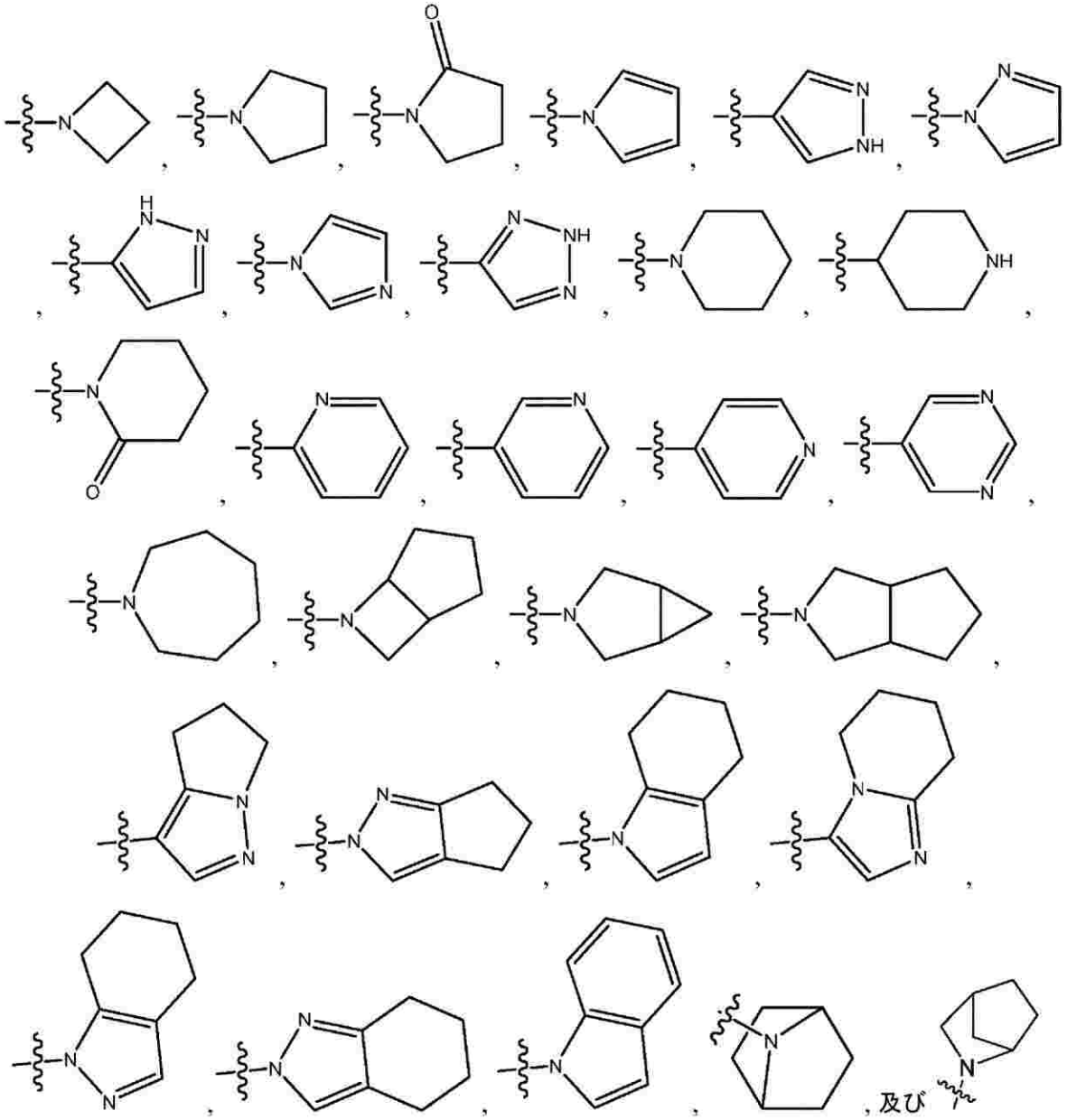
いくつかの実施形態では、本開示は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ－Ａ）、（ＩＩＩ－Ｂ）、（ＩＩＩ－Ｃ）、（ＩＩＩ－Ｄ）、（ＩＩＩ－Ｅ）、（ＩＶ）、又は（ＩＶ－Ａ）の構造を有する化合物、及びその薬学的に許容される塩（式中、R^2は、合計で４～１０個の環原子を含有するヘテロシクリルであり、ヘテロシクリル環は、（ｉ）飽和、部分飽和、又は完全不飽和の単環式又は縮合二環式環であり、（ｉｉ）１、２、又は３個の窒素環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つ（ａ）Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_1$

～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル－Ｃ１～３－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく、且つ（ｂ）Ｃ１～６アルキルはさらに、１個以上のヒドロキシで置換されてもよい）を提供する。一態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、飽和単環式環である。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、部分飽和単環式環である。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、完全不飽和単環式環である。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、飽和縮合二環式環である。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、部分飽和縮合二環式環である。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、完全不飽和縮合二環式環である。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個の窒素環原子を有し、残りの環原子は、炭素である。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、２個の窒素環原子を有し、残りの環原子は、炭素である。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、３個の窒素環原子を有し、残りの環原子は、炭素である。

【００６５】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は：

【化２６】



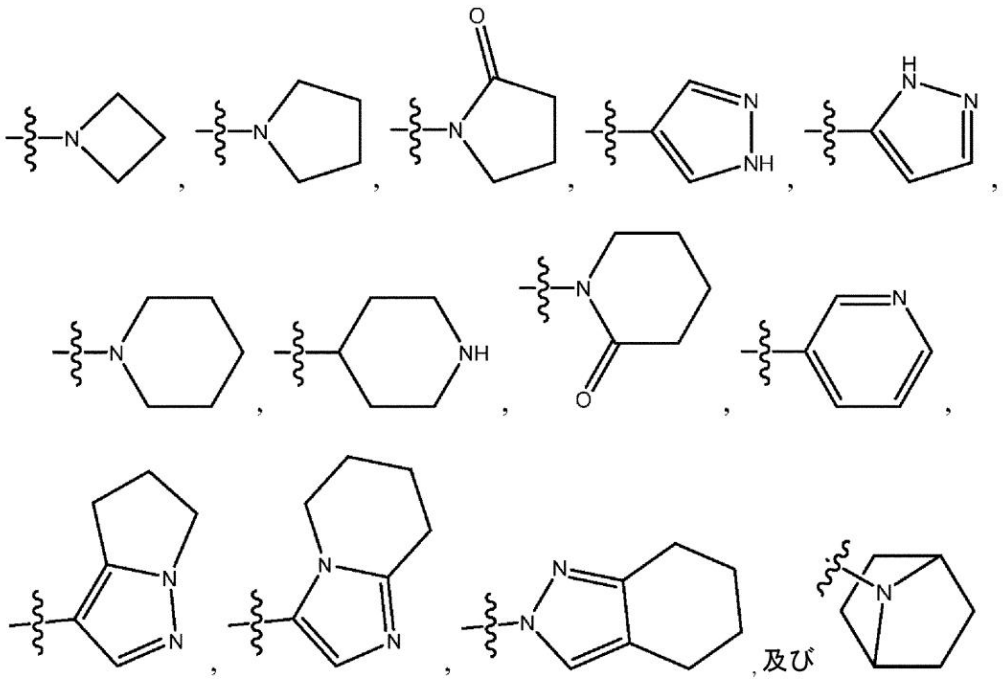
からなる群から選択され；
ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ３～６－シクロアルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル、Ｃ３～６－シクロアルキルカルボニル、Ｃ１～３－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル－Ｃ１～３－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つ（ａ）Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ３～６－シクロアルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、

Ｃ１～３－アルキルカルボニル、Ｃ３～６－シクロアルキルカルボニル、Ｃ１～３－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル－Ｃ１～３－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく、且つ（ｂ）Ｃ１～６アルキルはさらに、１個以上のヒドロキシで置換されてもよい。

【００６６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化２７】



からなる群から選択され、

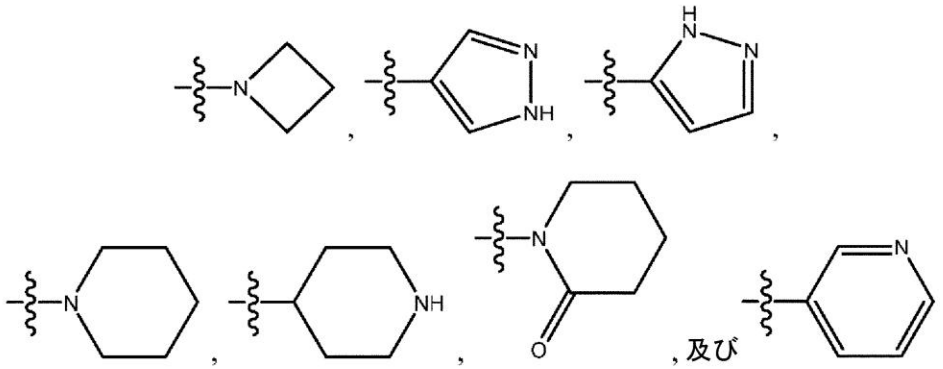
ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ３～６－シクロアルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル、Ｃ３～６－シクロアルキルカルボニル、Ｃ１～３－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル－Ｃ１～３－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つ（ａ）Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ３～６－シクロアルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル、Ｃ３～６－シクロアルキルカルボニル、Ｃ１～３－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル－Ｃ１～３－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテ

トラヒドロオキセパニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく、且つ（ｂ）Ｃ１～６アルキルはさらに、１個以上のヒドロキシで置換されてもよい。

【００６７】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は：

【化２８】



からなる群から選択され；

ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ３～６－シクロアルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル、Ｃ３～６－シクロアルキルカルボニル、Ｃ１～３－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル－Ｃ１～３－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つ（ａ）Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ３～６－シクロアルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル、Ｃ３～６－シクロアルキルカルボニル、Ｃ１～３－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル－Ｃ１～３－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく、且つ（ｂ）Ｃ１～６アルキルはさらに、１個以上のヒドロキシで置換されてもよい。

【００６８】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルキルカルボニル、Ｃ３～６－シクロアルキルカルボニル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルキルカルボニル、Ｃ３～６－シクロアルキルカルボニル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－

アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【００６９】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ１～３－アルキル、シクロプロピル、Ｃ１～３－アルコキシ、及びＣ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキル、シクロプロピル、Ｃ１～３－アルコキシ、及びＣ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【００７０】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、及びモルホリニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、及びモルホリニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【００７１】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【００７２】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のハロゲンで任意選択により置換される。一態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のクロロで任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のフルオロで任意選択により置換される。

【００７３】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のヒドロキシで任意選択により置換される。

【００７４】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のオキソで任意選択により置換される。

【００７５】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のシアノで任意選択により置換される。

【００７６】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のＣ１～３－アルキルで任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキルはさらに、ハロゲン及びヒドロキシから独立して選択される１個以上の置換基で置換されてもよい。

【００７７】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のＣ３～６－シクロアルキルで任意選択により置換され、Ｃ３～６－シクロアルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【００７８】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のＣ３～６－シクロアルキル－Ｃ１～３－アルキルで任意選択により置換され、Ｃ３～６－シクロアルキル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【００７９】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のＣ１～３－アルコキシで任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルコキシはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【００８０】
いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、１個以上の$C_{3～6}$－シクロアルコキシで任意選択により置換され、$C_{3～6}$－シクロアルコキシはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。
【００８１】
いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、１個以上の$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換され、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。
【００８２】
いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、１個以上の$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシで任意選択により置換され、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。
【００８３】
いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、１個以上の$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換され、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。
【００８４】
いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、１個以上の$C_{1～3}$－アルキルカルボニルで任意選択により置換され、$C_{1～3}$－アルキルカルボニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。
【００８５】
いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、１個以上の$C_{3～6}$－シクロアルキルカルボニルで任意選択により置換され、$C_{3～6}$－シクロアルキルカルボニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。
【００８６】
いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、１個以上の$C_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換され、$C_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。
【００８７】
いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、１個以上の$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換され、$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。
【００８８】
いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、フェニル、トリル、$C_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルコキシフェニル－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、フェニル、トリル、フェニル－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルコキシフェニル－$C_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。
【００８９】
いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、及びモルホリニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、及びモルホリニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。
【００９０】
いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。
【００９１】

いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、メチルカルボニルアミノメチル、メチルスルホニルメチル、モルホリニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

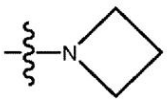
【００９２】

いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、シクロプロピル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【００９３】

いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は：

【化２９】



であり、

R^2ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、$C_{1\sim6}$－アルキル、$C_{3\sim6}$－シクロアルキル、$C_{1\sim6}$－アルコキシ、$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－アルキルスルホニル－$C_{1\sim3}$－アルキル、フェニル、トリル、$C_{1\sim3}$－アルコキシフェニル、フェニル－$C_{1\sim3}$－アルキル、及びモルホリニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、$C_{1\sim6}$－アルキル、$C_{3\sim6}$－シクロアルキル、$C_{1\sim6}$－アルコキシ、$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－アルキルスルホニル－$C_{1\sim3}$－アルキル、フェニル、トリル、$C_{1\sim3}$－アルコキシフェニル、フェニル－$C_{1\sim3}$－アルキル、及びモルホリニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、$C_{1\sim3}$－アルキル、シクロプロピル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ、及び$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、$C_{1\sim3}$－アルキル、シクロプロピル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ、及び$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキルはさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい。別の態様では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、メチルアミドメチル、メチルスルホニルメチル、及びモルホリニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシメチル、メトキシメチル、メチルアミドメチル、及びモルホリニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【００９４】

いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（フルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ジフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（メトキシメチル）－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－シクロプロピル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例６６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－モルホリノアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（（トリフルオロメトキシ）メチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メチル－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

（３－（トリフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－シクロプロピル－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ジフルオロメチル）－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ジフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エチル－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エチル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２－ジフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（３，３，３－トリフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－シクロプロピルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２－フルオロエチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（１，１－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－イソプロピルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５２）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エチル－３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジフルオロ－２－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６５）；
（Ｒ）－６－（３－（アセトアミドメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－フェニルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ｐ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ｍ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８６）；
（Ｒ）－６－（３－（４－クロロベンジル）アゼチジン－１－イル）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メチル－３－（（メチルスルホニル）－メチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８８）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【００９５】

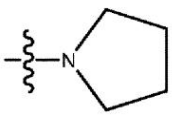
いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（フルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ジフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（

実施例２８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（メトキシメチル）－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－シクロプロピル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例６６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ジフルオロメチル）－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エチル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２－ジフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（１，１－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６５）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【００９６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化３０】



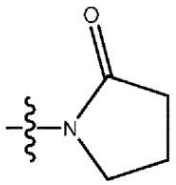
であり、
R^2ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、$C_{1～6}$－アルキル、ヒドロキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、及び$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、$C_{1～6}$－アルキル、ヒドロキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、及び$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、$C_{1～3}$－アルキル、ヒドロキシ－$C_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、$C_{1～3}$－アルコキシ、及び$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、$C_{1～3}$－アルキル、ヒドロキシ－$C_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、$C_{1～3}$－アルコキシ、及び$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい。別の態様では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ヒドロキシメチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、フルオロメチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【００９７】

いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例４７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例４８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メチルピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５５）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例５６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５７）；

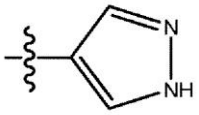
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６５）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（ＲＳ）－３－フルオロ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－２－シクロプロピルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１（実施例１９９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－２－シクロプロピルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体２（実施例２００）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２０７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（ＲＳ）－３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－３，４－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１（実施例２２５）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－３，４－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボ

キサミド異性体２（実施例２２６）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。
【００９８】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：
【化３１】



であり、
Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、フルオロメチル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。
【００９９】
いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１（実施例２０１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体２（実施例２０２）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。
【０１００】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化３２】



であり、
R^2ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、$C_{1～6}$－アルキル、ヒドロキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキル、フェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、$C_{1～6}$－アルキル、ヒドロキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキル、フェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、R^2ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、シクロプロピル－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、シクロプロピル－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、及びテトラヒドロピラニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。別の態様では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2ヘテロシクリル環は、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、シクロプロピル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１０１】

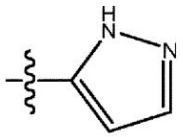
いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

（３，５－ジメチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７３）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化３３】



であり、
Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル　Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル　Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、シクロプロピル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、シクロプロピル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びテトラヒドロピラニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、シクロプロピル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１０３】

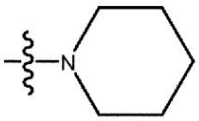
いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７４）；

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９７）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化３４】



であり、
Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシフェニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシフェニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、シクロプロピル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、シクロプロピル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、及びトリフルオロエトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

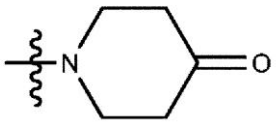
（４－メトキシピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例３３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例３５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例３６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－（フルオロメチル）－４－メチル－ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，４－ジフルオロ－３，３－ジメチル－ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例３９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例４１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－イソプロポキシピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例４３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，４－ジフルオロ－２－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（フルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－エチル－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－エチル－４－メトキシピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

（４－ヒドロキシ－４－イソプロピルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－３，４，５－トリメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２０５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロ－４－フェニルピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２３）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化３５】



である。

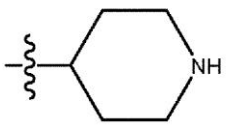
【０１０７】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２３０）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化３６】



であり、
Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、及びフェニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、及びフェニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、シクロプロピル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～3}$－アルキ

ル、シクロプロピル、シクロプロピル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、及びＣ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

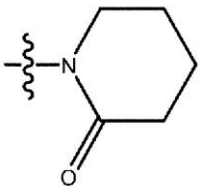
【０１０９】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９５）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は：

【化３７】



であり、

Ｒ２ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ、及びＣ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ、及びＣ１～３－アルコキシ－Ｃ２～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ１～３－アルキル、シクロプロピル、Ｃ１～３－アルコキシ、及びＣ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキル、シクロプロピル、Ｃ１～３－アルコキシ、及びＣ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ

、トリフルオロエトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチル－２－オキソピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５）；

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１（実施例２０３）；

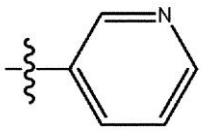
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体２（実施例２０４）；

及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化３８】



であり、

Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルキルオキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルキルオキシ－Ｃ$_{1～3}$アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルキルオキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルキルオキシ－Ｃ$_{1～3}$アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

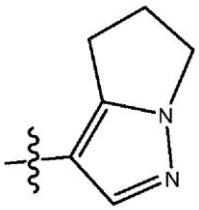
【０１１３】

いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－メチルピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－メチルピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－メトキシピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７８）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化３９】



であり、
Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１１５】

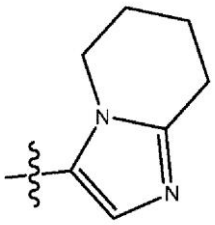
いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，５－ジメチル－

５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２３）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化４０】



であり、

Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７５）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

（２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチル－２－オキソピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（フルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ジフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（メトキシメチル）－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－シクロプロピル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例３３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実

施例３４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例３５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例３６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－（フルオロメチル）－４－メチル－ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，４－ジフルオロ－３，３－ジメチル－ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例３９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例４１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－イソプロポキシピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例４３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，４－ジフルオロ－２－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（フルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例４７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例４８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例５０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例５３）；

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メチルピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５５）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例５６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－フルオロアゼパン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例５９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－フルオロアゼパン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例６０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例６６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－インダゾール－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６，６－ジメチル－５，６－ジヒドロシクロペンタ［ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，６－ジフルオロ－１Ｈ－インドール－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２１）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－モルホリノアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－フルオロピリジン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５－フルオロピリジン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（ピリミジン－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２７）；
Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－メチルピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（（トリフルオロメトキシ）メチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メチル－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（トリフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－シクロプロピル－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ジフルオロメチル）－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ジフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エチル－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エチル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２－ジフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

（３－（３，３，３－トリフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－シクロプロピルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２－フルオロエチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（１，１－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－イソプロピルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エチル－３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５４）；
６－（６－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジフルオロ－２－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６，６－ジフルオロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６５）；

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，５－ジメチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］－ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７５）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－メチルピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－メトキシピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７８）；
（Ｒ）－６－（３－（アセトアミドメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－フェニルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ｐ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ｍ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８６）；
（Ｒ）－６－（３－（４－クロロベンジル）アゼチジン－１－イル）－Ｎ－（２－（４－

シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メチル－３－（（メチルスルホニル）－メチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－エチル－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－エチル－４－メトキシピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－ヒドロキシ－４－イソプロピルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－３，４，５－トリメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（ＲＳ）－３－フルオロ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－２－シクロプロピルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１（実施例１９９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－２－シクロプロピルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体２（実施例２００）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１（実施例２０１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体２（実施例２０２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１（実施例２０３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体２（実施例２０４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

（４－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２０５）；
６－（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２０６）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２０７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（トリフルオロメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２０８）；
（Ｒ）－６－（７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イル）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２０９）；
６－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フェニル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロ－４－フェニルピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（ＲＳ）－３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

（（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－３，４－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１（実施例２２５）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－３，４－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体２（実施例２２６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２３０）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（フルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ジフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（メトキシメチル）－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－シクロプロピル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例３４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例４１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－イソプロポキシピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例４３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例５０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例６６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ジフルオロメチル）－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エチル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２－ジフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（１，１－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

（３，５－ジメチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－エチル－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９５）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（ＲＳ）－３－フルオロ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１（実施例２０１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体２（実施例２０２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１（実施例２０３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体２（実施例２０４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２０５）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２０７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（ＲＳ）－３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２４）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１２０】

Ｂ．R^2は、単環式又は縮合二環式ヘテロシクリル（窒素、酸素（又は硫黄）、及び炭素環原子）である

いくつかの実施形態では、本開示は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ－Ａ）、（ＩＩＩ－Ｂ）、（ＩＩＩ－Ｃ）、（ＩＩＩ－Ｄ）、（ＩＩＩ－Ｅ）、（ＩＶ）、又は（ＩＶ－Ａ）の構造を有する化合物、及びその薬学的に許容される塩（式中、R^2は、合計で５～１０

個の環原子を含有するヘテロシクリルであり、ヘテロシクリル環は、（ｉ）飽和、部分飽和、又は完全不飽和の単環式又は縮合二環式環であり、（ｉｉ）（ａ）１個の窒素環原子及び１個の酸素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、又は（ｂ）１個の窒素環原子及び１個の硫黄環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つＣ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、飽和単環式環である。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、部分飽和単環式環である。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、完全不飽和単環式環である。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、飽和縮合二環式環である。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、部分飽和縮合二環式環である。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、完全不飽和縮合二環式環である。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、１個の窒素環原子及び１個の酸素環原子を有し、残りの環原子は、炭素である。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、１個の窒素環原子及び１個の硫黄環原子を有し、残りの環原子は、炭素である。

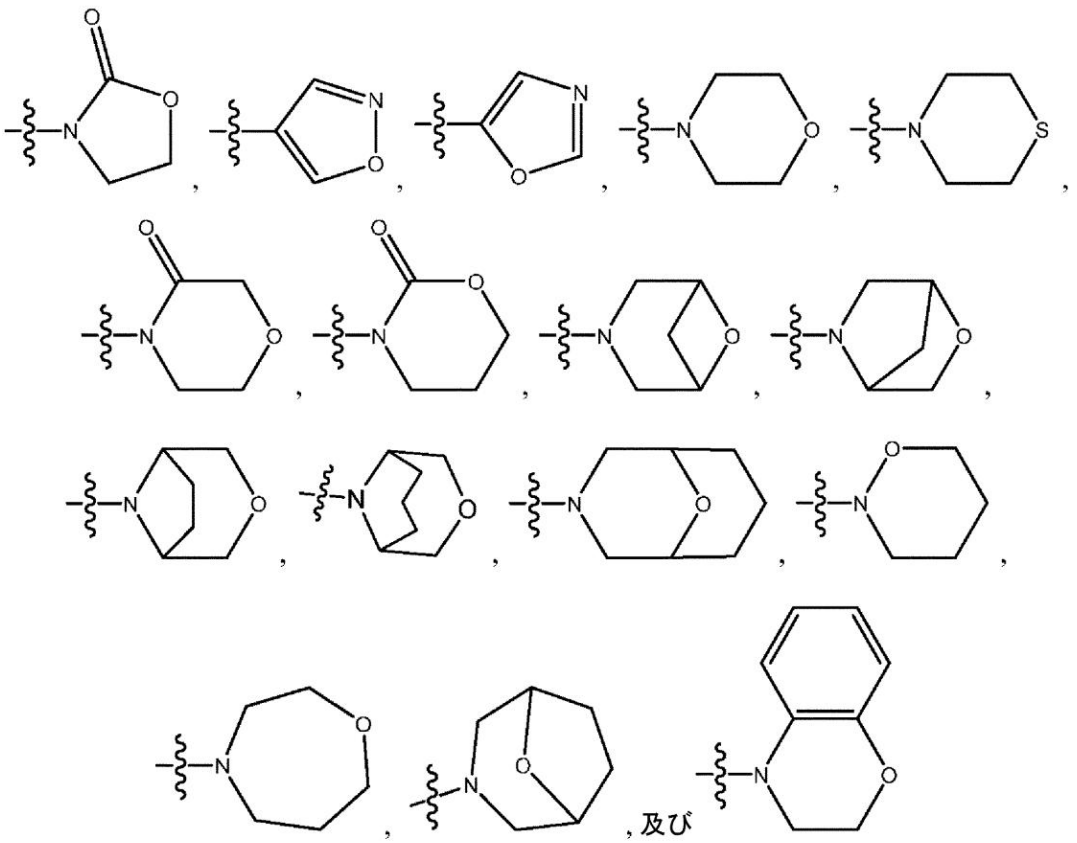
【０１２１】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、合計で６～１０個の環原子を含有する。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化４１】



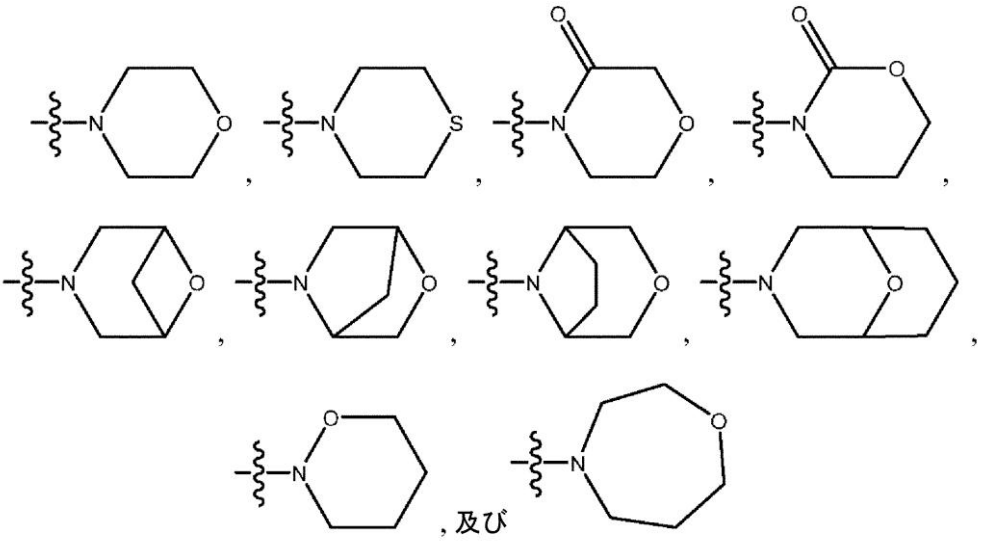
からなる群から選択され；

ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化４２】



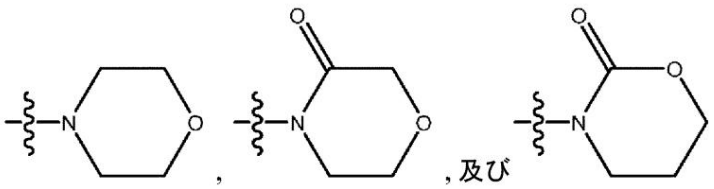
からなる群から選択され；

ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化４３】



からなる群から選択され；

ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキ

ルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～５－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～５－シクロアルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～２－アルキル、Ｃ３～４－シクロアルキル、Ｃ１～２－アルコキシ、Ｃ１～２－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～２－アルキルカルボニル－Ｃ１～２－アルキル、及びＣ１～２－アルキルスルホニル－Ｃ１～２－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～２－アルキル、Ｃ３～４－シクロアルキル、Ｃ１～２－アルコキシ、Ｃ１～２－アルコキシ－Ｃ１～２－アルキル、Ｃ１～２－アルキルカルボニル－Ｃ１～２－アルキル、及びＣ１～２－アルキルスルホニル－Ｃ１～２－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のハロゲンで任意選択により置換される。一態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のフルオロで任意選択により置換される。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のＣ１～３－アルキルで任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のＣ３～６－シクロアルキルで任意選択により置換され、Ｃ３～６－シクロアルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のＣ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキルで任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、１個以上のＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルで任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択に

より置換される。

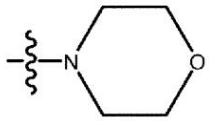
【０１３３】

いくつか実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は：

【化４４】



であり、

R^2ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、オキソ、$C_{1～6}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルカルボニル－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、$C_{1～6}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルカルボニル－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、R^2ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～5}$－シクロアルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルカルボニル－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～5}$－シクロアルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルカルボニル－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。別の態様では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－３－フルオロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例２）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジフルオロモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２，６，６－テトラフルオロモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－８－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例９）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－７－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例１０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチル－３－オキソモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例６７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（フルオロメチル）モルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（フルオロメチル）モルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例８１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例８２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例８３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド異性体１（実施例８４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド異性体２（実施例８５）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例８７）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－（メトキシメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例８９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（（メチルスルホニル）－メチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（メトキシメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（（メチルスルホニル）－メチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－（２－メトキシエチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９５）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９６）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９７）；
７－ブロモ－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１００）；
（Ｒ）－５－クロロ－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例１０１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０５）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－エチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－２－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例１０９）；
（Ｒ）－７－クロロ－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例１７９）；
（Ｒ）－８－クロロ－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエ

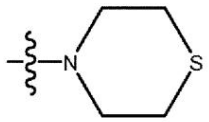
チル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例１８０）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。
【０１３６】
いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－８－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例６７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（フルオロメチル）モルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（フルオロメチル）モルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－（メトキシメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例８９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（メトキシメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例９７）；

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－エチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０７）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化４５】



であり、
ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

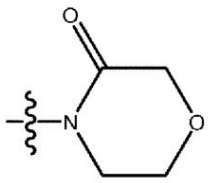
【０１３８】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－チオモルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例３）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化４６】

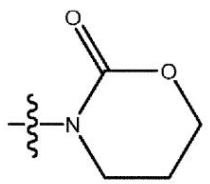


であり、
ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１４０】
いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチル－３－オキソモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１４１】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化４７】



であり、
ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキル

カルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

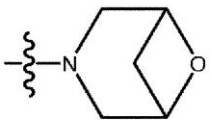
【０１４２】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６，６－ジメチル－２－オキソ－１，３－オキサジナン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１２）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は：

【化４８】



であり、

ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－

アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

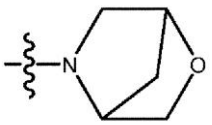
【０１４４】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、６－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７７）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は：

【化４９】



であり、

ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１４６】

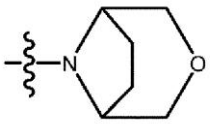
いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、

６－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７５）；
６－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７６）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は：

【化５０】



であり、
ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、R^2ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。別の態様では、R^2ヘテロシクリル環は、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

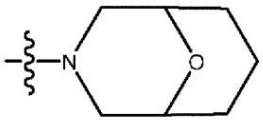
【０１４８】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、６－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９８）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は：

【化５１】

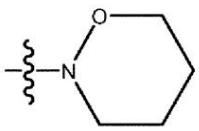


であり、
ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１５０】
いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、６－（１Ｒ，５Ｓ）－９－オキサ－３－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９４）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１５１】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}ヘテロシクリル環は：

【化５２】



であり、
ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及

びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

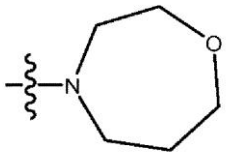
【０１５２】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，２－オキサジナン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、Ｒ２ヘテロシクリル環は：

【化５３】



であり、

ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。別の態様では、Ｒ２ヘテロシクリル環は、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ

シ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例６１）；

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例６２）；

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例６３）；

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例６４）；

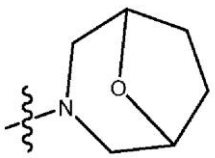
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９１）；

及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、R^2ヘテロシクリル環は：

【化５４】



であり、

ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、オキソ、$C_{1～6}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルカルボニル－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、$C_{1～6}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルカルボニル－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。一態様では、R^2ヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルカルボニル－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルカルボニル－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。別の態様では、R^2ヘテロシクリル環は、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキ

シ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2ヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７９）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，２－オキサジナン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－３－フルオロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例２）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－チオモルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例３）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジフルオロモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２，６，６－テトラフルオロモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例５）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例６）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－８－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例９）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－７－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例１０）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，５－ジメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチル－３－オキソモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６）；

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６１）；

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６２）；

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６３）；

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６４）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例６７）；

Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（フルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例６９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（フルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７４）；
６－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７５）；
６－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７６）；
６－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７８）；
６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド異性体１（実施例８４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

（（Ｒ＊）－３－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド異性体２（実施例８５）；
６－（３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例８６）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－（メトキシメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例８９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（（メチルスルホニル）－メチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（メトキシメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（（メチルスルホニル）－メチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９４）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－（２－メトキシエチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９５）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９６）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９７）；
６－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９８）；
７－ブロモ－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１００）；
（Ｒ）－５－クロロ－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例１０１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０５）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－エチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－２－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例１０９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６，６－ジメチル－２－オキソ－１，３－オキサジナン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１２）；
（Ｒ）－７－クロロ－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例１７９）；
（Ｒ）－８－クロロ－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例１８０）；
６－（（１Ｒ，５Ｓ）－９－オキサ－３－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，４－ジメチルオキサゾール－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例２１６）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，２－オキサジナン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－３－フルオロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジフルオロモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－８－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例６７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（フルオロメチル）モルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（フルオロメチル）モルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施

例７１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７４）；
６－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７５）；
６－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７６）；
６－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７８）；
６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例７９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－（メトキシメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例８９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（メトキシメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９３）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９７）；
６－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－エチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０６）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－２－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例１０９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６，６－ジメチル－２－オキソ－１，３－オキサジナン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１２）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１５９】

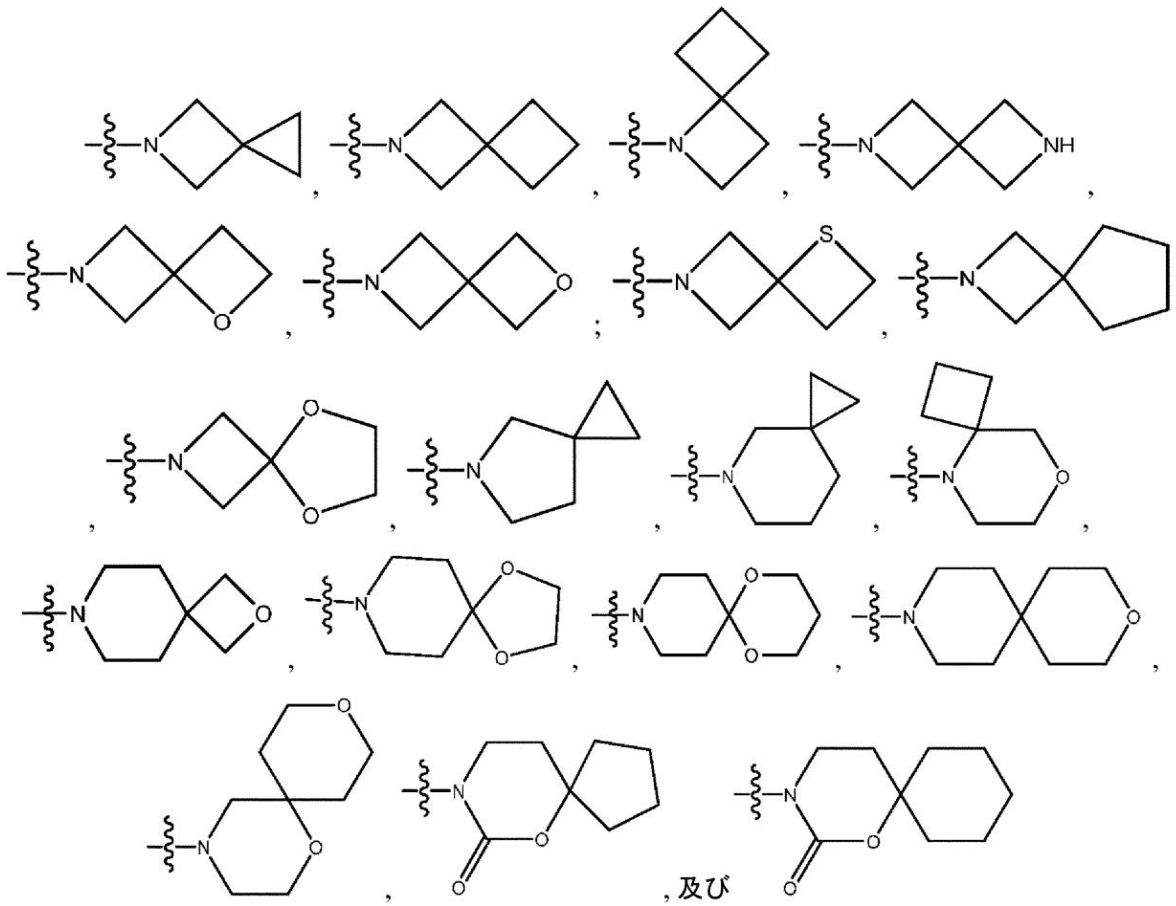
Ｃ．Ｒ^{2}は、スピロヘテロシクリルである

いくつかの実施形態では、本開示は、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ－Ａ）、（ＩＩＩ－Ｂ）、（ＩＩＩ－Ｃ）、（ＩＩＩ－Ｄ）、（ＩＩＩ－Ｅ）、（ＩＶ）、又は（ＩＶ－Ａ）の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩（式中、Ｒ^{2}は、合計で６～１１個の環原子を含有するスピロヘテロシクリルであり、スピロヘテロシクリルは、（ｉ）２個の飽和環を含み、（ｉｉ）（ａ）１又は２個の窒素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、（ｂ）１又は２個の窒素環原子及び１又は２個の酸素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、又は（ｃ）１個の窒素環原子及び１個の硫黄環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される）を提供する。一態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルは、（ａ）１又は２個の窒素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、又は（ｂ）１又は２個の窒素環原子及び１又は２個の酸素環原子を有し、残りの環原子は炭素である。別の態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルは、１又は２個の窒素環原子、及び任意選択により１又は２個の酸素環原子を有し、残りの環原子は、炭素である。別の態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルは、１個の窒素環原子を有し、残りの環原子は、炭素である。別の態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルは、２個の窒素環原子を有し、残りの環原子は、炭素である。別の態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルは、１個の窒素環原子及び１個の酸素環原子を有し、残りの環原子は、炭素である。別の態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルは、１個の窒素環原子及び２個の酸素環原子を有し、残りの環原子は、炭素である。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

【化５５】

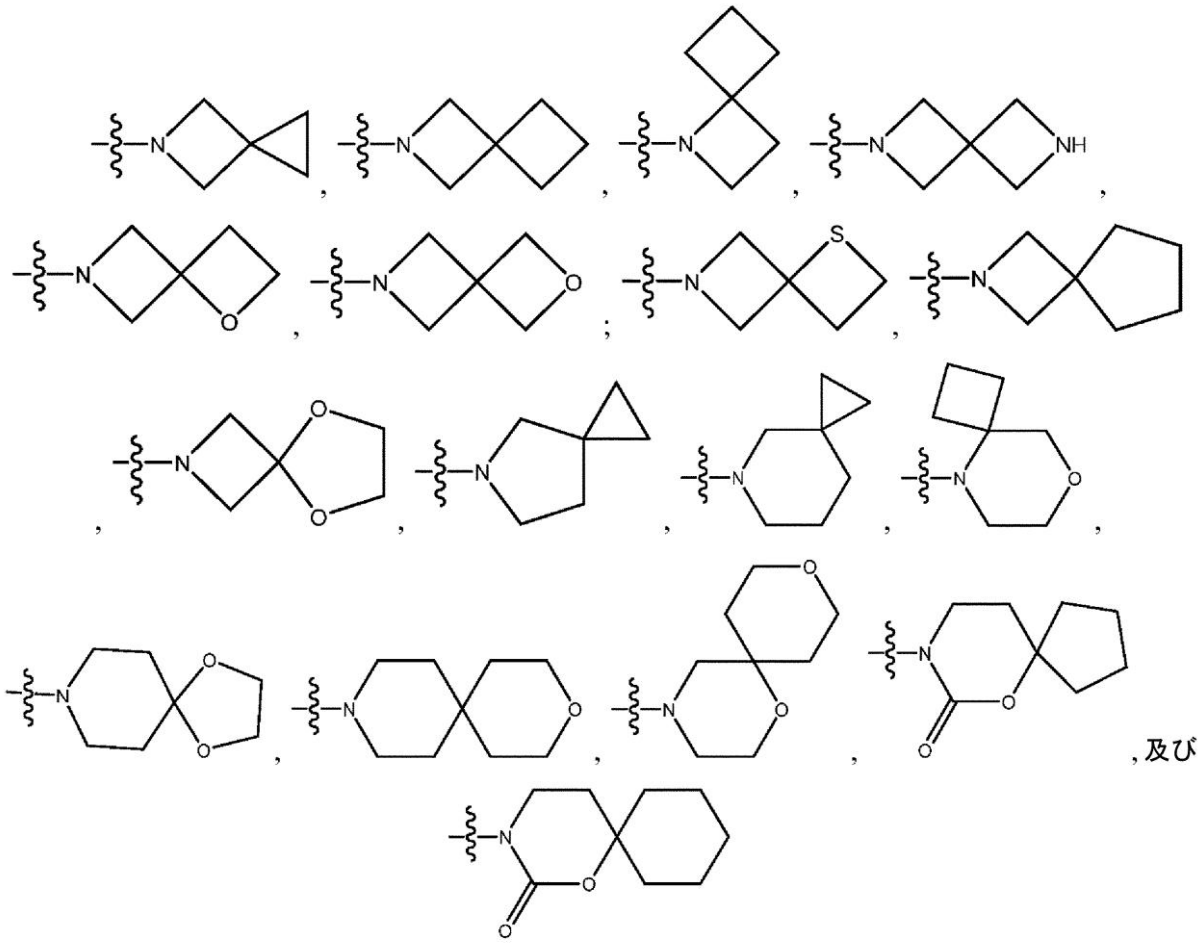


からなる群から選択され、
環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－ハロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～６－ハロアルコキシ、及びＣ１～６－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

【化５６】

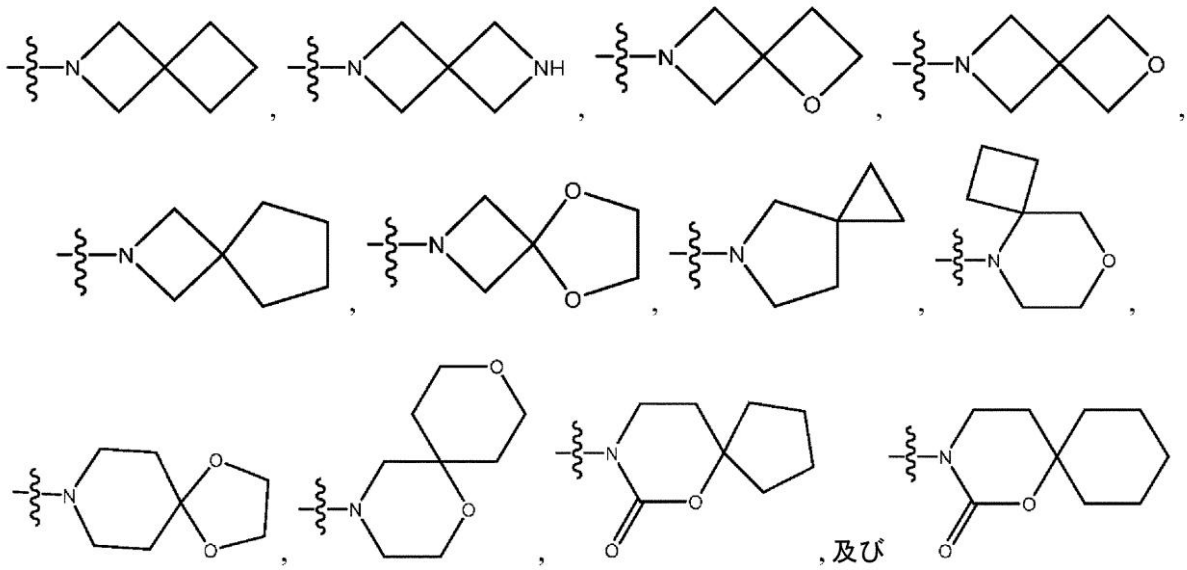


からなる群から選択され、
環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

【化５７】

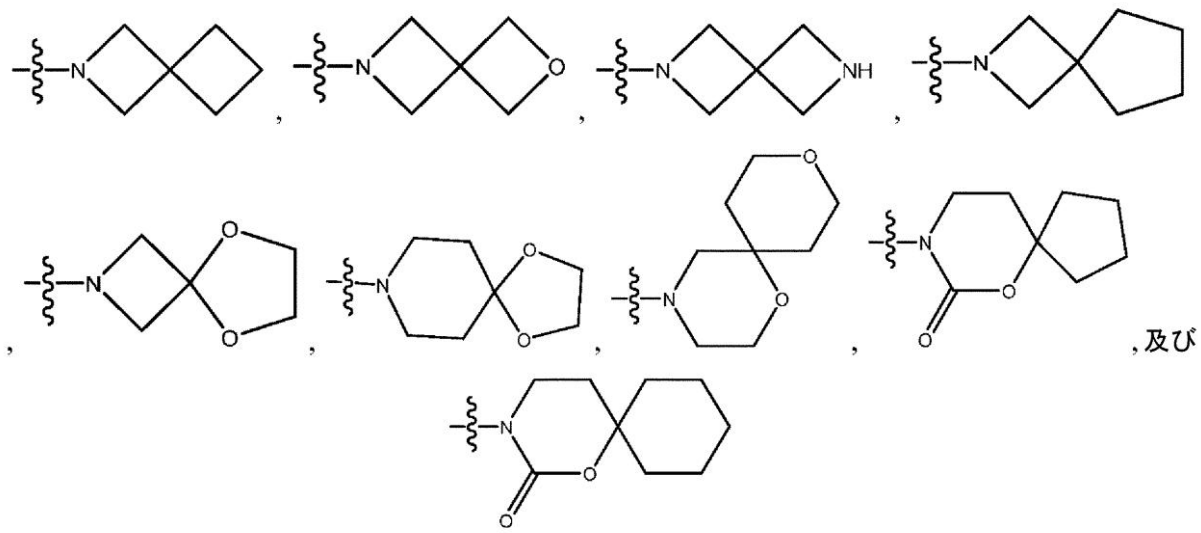


からなる群から選択され、
環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－ハロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～６－ハロアルコキシ、及びＣ１～６－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、Ｒ２スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

【化５８】

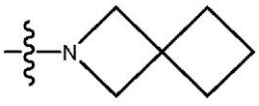


からなる群から選択され；
環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－ハロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～６－ハロアルコキシ、及びＣ１～６－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－ハロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－ハロアルコキシ、及びＣ１～３－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１６５】
いくつかの実施形態では、R^2スピロヘテロシクリル環は、１個以上のハロゲンで任意選択により置換される。一態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、１個以上のフルオロで任意選択により置換される。
【０１６６】
いくつかの実施形態では、R^2スピロヘテロシクリル環は、１個以上の$C_{1\sim3}$－アルキルで任意選択により置換される。
【０１６７】
いくつかの実施形態では、R^2スピロヘテロシクリル環は、１個以上の$C_{1\sim3}$－ハロアルキルで任意選択により置換される。
【０１６８】
いくつかの実施形態では、R^2スピロヘテロシクリル環は、１個以上の$C_{1\sim3}$－アルコキシで任意選択により置換される。
【０１６９】
いくつかの実施形態では、R^2スピロヘテロシクリル環は、１個以上の$C_{1\sim3}$－ハロアルコキシで任意選択により置換される。
【０１７０】
いくつかの実施形態では、R^2スピロヘテロシクリル環は、１個以上の$C_{1\sim3}$－アルキルカルボニルで任意選択により置換される。一態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、１個以上のメチルカルボニルで任意選択により置換される。
【０１７１】
別の態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシカルボニル、エチルカルボニル、及びイソプロピルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。
【０１７２】
いくつか実施形態では、R^2スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。
【０１７３】
いくつかの実施形態では、R^2スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：
【化５９】



であり、
環の一方又は両方は、ハロゲン、$C_{1\sim6}$－アルキル、$C_{1\sim6}$－ハロアルキル、$C_{1\sim6}$－アルコキシ、$C_{1\sim6}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1\sim6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－ハロアルキル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ、$C_{1\sim3}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1\sim3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－ハロアルキル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ、$C_{1\sim3}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1\sim3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピ

ル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、及びトリフルオロエトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－フルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５５）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－（トリフルオロメチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５０）；

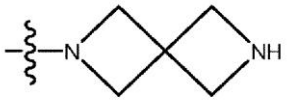
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４９）；

及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、R^2スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

【化６０】



であり、

環の一方又は両方は、ハロゲン、$C_{1\sim6}$－アルキル、$C_{1\sim6}$－ハロアルキル、$C_{1\sim6}$－アルコキシ、$C_{1\sim6}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1\sim6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－ハロアルキル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ、$C_{1\sim3}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1\sim3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びメチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、及びメチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

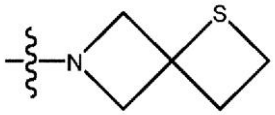
【０１７６】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－６－（６－アセチル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８４）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、R^2スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

【化６１】



であり、

環の一方又は両方は、ハロゲン、$C_{1～6}$－アルキル、$C_{1～6}$－ハロアルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{1～6}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－ハロアルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

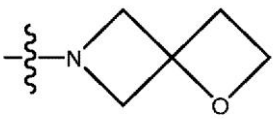
【０１７８】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－チア－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２２）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、R^2スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

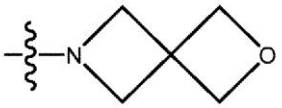
【化６２】



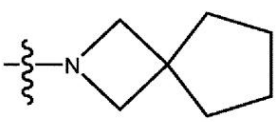
であり、

環の一方又は両方は、ハロゲン、$C_{1～6}$－アルキル、$C_{1～6}$－ハロアルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{1～6}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－ハロアルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、R^2スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１８０】
いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチル－１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５３）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。
【０１８１】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：
【化６３】



であり、
環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。
【０１８２】
いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６６）、又はその薬学的に許容される塩である。
【０１８３】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：
【化６４】



であり、
環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、

Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－ハロアルコキシ、及びＣ１～３－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３９）；

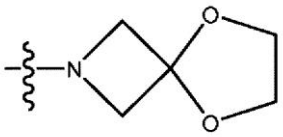
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，５－ジフルオロ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４１）；

及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、Ｒ２スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

【化６５】



であり、

環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－ハロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～６－ハロアルコキシ、及びＣ１～６－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－ハロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－ハロアルコキシ、及びＣ１～３－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

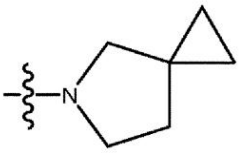
【０１８６】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６３）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、Ｒ２スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

【化６６】

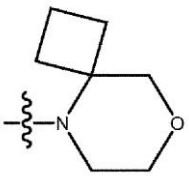


であり、
環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－ハロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～６－ハロアルコキシ、及びＣ１～６－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－ハロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－ハロアルコキシ、及びＣ１～３－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、及びトリフルオロエトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、Ｒ２スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

【化６７】

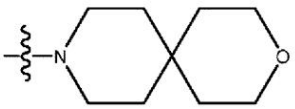


であり、
環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－ハロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～６－ハロアルコキシ、及びＣ１～６－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－ハロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－ハロアルコキシ、及びＣ１～３－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

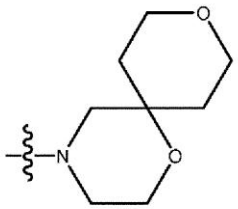
【０１８９】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（８－オキサ－５－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０４）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１９０】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：
【化６８】



であり、
環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。
【０１９１】
いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６２）、又はその薬学的に許容される塩である。
【０１９２】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：
【化６９】



であり、
環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}

スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

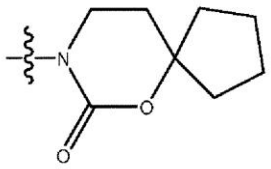
【０１９３】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，９－ジオキサ－４－アザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９９）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

【化７０】



であり、

環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、及びトリフルオロエトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

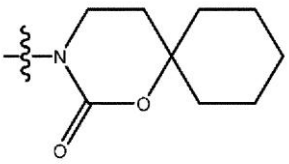
【０１９５】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（７－オキソ－６－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１１）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

【化７１】



であり、

環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、Ｒ^{2}スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、

Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－ハロアルコキシ、及びＣ１～３－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、及びトリフルオロエトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキソ－１－オキサ－３－アザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１０）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、Ｒ２スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

【化７２】



であり、

環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－ハロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～６－ハロアルコキシ、及びＣ１～６－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－ハロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－ハロアルコキシ、及びＣ１～３－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。

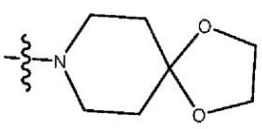
【０１９９】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２９）、又はその薬学的に許容される塩である。

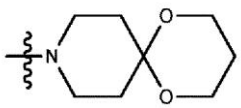
【０２００】

いくつかの実施形態では、Ｒ２スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：

【化７３】



であり、
環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－ハロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～６－ハロアルコキシ、及びＣ１～６－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－ハロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－ハロアルコキシ、及びＣ１～３－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。
【０２０１】
いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２８）、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、Ｒ２スピロヘテロシクリルの２個の飽和環は：
【化７４】

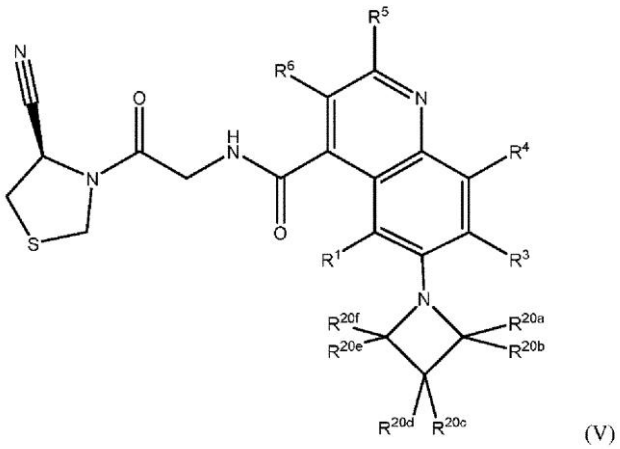


であり、
環の一方又は両方は、ハロゲン、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－ハロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～６－ハロアルコキシ、及びＣ１～６－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。一態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、ハロゲン、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－ハロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－ハロアルコキシ、及びＣ１～３－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。別の態様では、Ｒ２スピロヘテロシクリル環は、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される。
【０２０２】
いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，５－ジオキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２７）、又はその薬学的に許容される塩である。
【０２０３】
いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチル－１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－アザスピロ［３．３］ヘプタン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－６－（フルオロメチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例５８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，９－ジオキサ－４－アザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（８－オキサ－５－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１０４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキソ－１－オキサ－３－アザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（７－オキソ－６－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１３９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，５－ジフルオロ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４１）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１４９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－（トリフルオロメチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－フルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６２）；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６６）；
（Ｒ）－６－（６－アセチル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８４）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－チア－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，５－ジオキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２２９）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。
【０２０４】
いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチル－１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，９－ジオキサ－４－アザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例９９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキソ－１－オキサ－３－アザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－（トリフルオロメチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５０）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６６）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－チア－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサ

ミド（実施例２２２）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。
【０２０５】
Ｄ．Ｒ^{2}はアゼチジニルである
いくつかの実施形態では、本開示は、式（Ｖ）の構造を有する化合物：
【化７５】



(V)

及びその薬学的に許容される塩（式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
Ｒ^{20a}及びＲ^{20b}は、独立して、水素及びＣ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{20c}及びＲ^{20d}は、独立して、水素、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、フェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、モルホリニル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され、且つＣ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、及びフェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく、且つ
Ｒ^{20e}及びＲ^{20f}は、独立して、水素及びＣ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される）を提供する。
【０２０６】
式（Ｖ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。一態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、クロロであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。別の態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、フルオロであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。別の態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、メチルであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。
【０２０７】
式（Ｖ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は全て水素である。
【０２０８】
式（Ｖ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、

R^{20a}及びR^{20b}は、独立して、水素及びメチルからなる群から選択され；
R^{20c}及びR^{20d}は、独立して、水素、フルオロ、ヒドロキシ、$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{3\sim6}$－シクロアルキル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ、$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキル、モルホリニル、$C_{1\sim3}$－アルキルスルホニル－$C_{1\sim3}$－アルキル、及び$C_{1\sim3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から選択され；$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{3\sim6}$－シクロアルキル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ、及び$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく；且つ
R^{20e}及びR^{20f}は、独立して、水素及びメチルからなる群から選択される。

【０２０９】

式（Ｖ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、R^{20c}及びR^{20d}は、独立して、水素、フルオロ、$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ、モルホリニル、及び$C_{1\sim3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から選択され；$C_{1\sim3}$－アルキル及び$C_{1\sim3}$－アルコキシはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【０２１０】

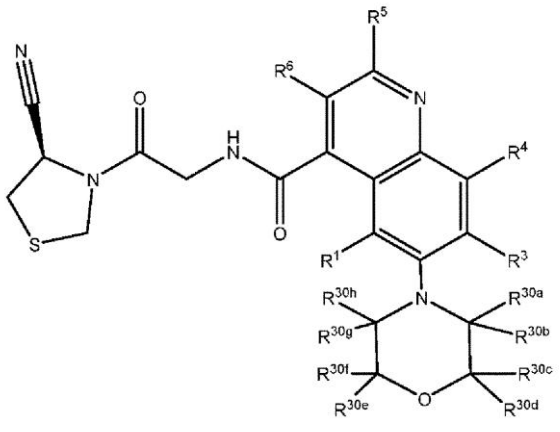
いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（フルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２７）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１１３）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１５１）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０２１１】

Ｅ．R^2はモルホリニルである

いくつかの実施形態では、本開示は、式（ＶＩ）の構造を有する化合物：

【化７６】



(VI)

及びその薬学的に許容される塩（式中、
R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
R^{30a}及びR^{30b}は、独立して、水素、$C_{1\sim3}$－アルキル、ハロ－$C_{1\sim3}$－アルキル、及び$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{30c}及びR^{30d}は、独立して、水素、ハロゲン、$C_{1\sim3}$－アルキル、ハロ－$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキル、及び$C_{1\sim3}$－アルキルスルホ

ニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{30e}及びＲ^{30f}は、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；且つ
Ｒ^{30g}及びＲ^{30h}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～3}$アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される）を提供する。
【０２１２】
式（ＶＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。一態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、クロロであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。別の態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、フルオロであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。別の態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、メチルであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。
【０２１３】
式（ＶＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は全て水素である。
【０２１４】
式（ＶＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、
Ｒ^{30a}及びＲ^{30b}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～2}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、及びＣ$_{1～2}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{30c}及びＲ^{30d}は、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1～2}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、Ｃ$_{1～2}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、及びＣ$_{1～2}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{30e}及びＲ^{30f}は、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1～2}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、Ｃ$_{1～2}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、及びＣ$_{1～2}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；且つ
Ｒ^{30g}及びＲ^{30h}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～2}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、及びＣ$_{1～2}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択される。
【０２１５】
いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－８－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例９）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド（実施例６７）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６８）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（フルオロメチル）モルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例６９）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７０）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（フルオロメチル）モルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７１）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－

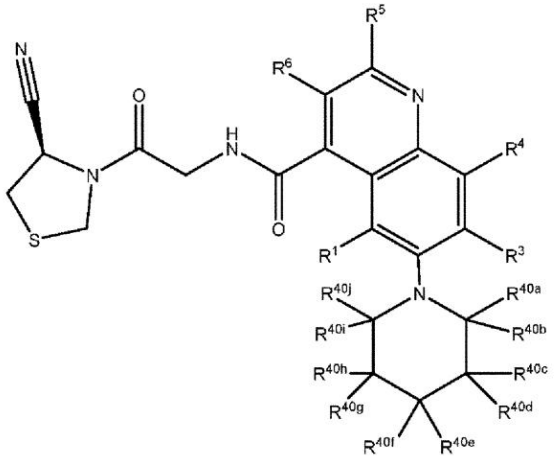
（（Ｒ）－２－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例７２）；
Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド（実施例８０）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０２１６】

Ｆ．Ｒ^{2}はピペリジン－１－イルである

いくつかの実施形態では、本開示は、式（ＶＩＩ）の構造を有する化合物：

【化７７】



(VII)

及びその薬学的に許容される塩（式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
Ｒ^{40a}及びＲ^{40b}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びハロ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{40c}及びＲ^{40d}は、独立して、水素、フルオロ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；
Ｒ^{40e}及びＲ^{40f}は、独立して、水素、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；
Ｒ^{40g}及びＲ^{40h}は、独立して、水素、フルオロ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～3}$アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；且つ
Ｒ^{40i}及びＲ^{40j}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びハロ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される）を提供する。

【０２１７】

式（ＶＩＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。一態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、クロロであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。別の態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、フルオロであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。別の態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、メチルであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。

【０２１８】

式（ＶＩＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は全て水素である。

【０２１９】

式（ＶＩＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、
R^{40a}及びR^{40b}は、独立して、水素、$C_{1\sim3}$－アルキル、及びハロ－$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{40c}及びR^{40d}は、独立して、水素、フルオロ、$C_{1\sim3}$－アルキル、ハロ－$C_{1\sim3}$－アルキル、及び$C_{1\sim3}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{40e}及びR^{40f}は、独立して、水素、フルオロ、ヒドロキシ、$C_{1\sim3}$－アルキル、ハロ－$C_{1\sim3}$－アルキル、シクロプロピル、及び$C_{1\sim3}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{40g}及びR^{40h}は、独立して、水素、フルオロ、$C_{1\sim3}$－アルキル、ハロ－$C_{1\sim3}$アルキル、及び$C_{1\sim3}$－アルコキシからなる群から選択され；且つ
R^{40i}及びR^{40j}は、独立して、水素、$C_{1\sim3}$－アルキル、及びハロ－$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から選択される。

【０２２０】

式（ＶＩＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、
R^{40a}及びR^{40b}は、独立して、水素、$C_{1\sim2}$－アルキル、及びハロ－$C_{1\sim2}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{40c}及びR^{40d}は、独立して、水素、フルオロ、$C_{1\sim2}$－アルキル、ハロ－$C_{1\sim2}$－アルキル、及び$C_{1\sim2}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{40e}及びR^{40f}は、独立して、水素、フルオロ、ヒドロキシ、$C_{1\sim2}$－アルキル、ハロ－$C_{1\sim2}$－アルキル、及び$C_{1\sim2}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{40g}及びR^{40h}は、独立して、水素、フルオロ、$C_{1\sim2}$－アルキル、ハロ－$C_{1\sim2}$－アルキル、及び$C_{1\sim2}$－アルコキシからなる群から選択され；且つ
R^{40i}及びR^{40j}は、独立して、水素、$C_{1\sim2}$－アルキル、及びハロ－$C_{1\sim2}$－アルキルからなる群から選択される。

【０２２１】

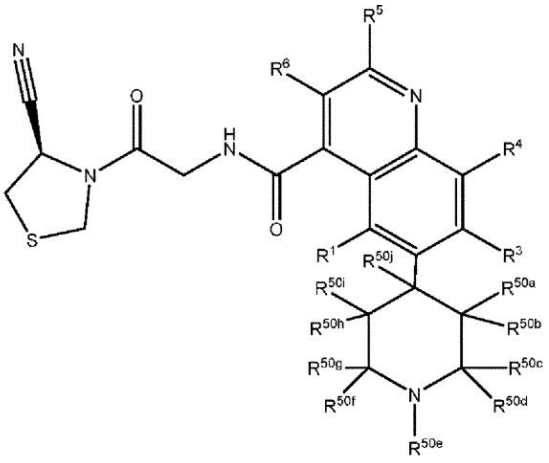
いくつかの実施形態では、化合物及び薬学的に許容される塩は、
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例８）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例４２）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２０５）；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例２３０）；
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０２２２】

Ｇ．R^2はピペリジン－４－イルである

いくつかの実施形態では、本開示は、式（ＶＩＩＩ）の構造を有する化合物：

【化７８】



(VIII)

及びその薬学的に許容される塩（式中、
R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
R^{50a}及びR^{50b}は、独立して、水素、フルオロ、$C_{1～3}$－アルキル、ハロ－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{50c}及びR^{50d}は、独立して、水素、$C_{1～3}$－アルキル、及びハロ－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択されるか又はともにオキソであり；
R^{50e}は、水素、$C_{1～3}$－アルキル、ハロ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキル－カルボニル、及び$C_{3～6}$－シクロアルキル－カルボニルからなる群から選択され；
R^{50f}及びR^{50g}は、独立して、水素、$C_{1～3}$－アルキル、及びハロ－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択されるか、又はともにオキソであり；
R^{50h}及びR^{50i}は、独立して、水素、フルオロ、$C_{1～3}$－アルキル、ハロ－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；且つ
R^{50j}は、水素及びフルオロからなる群から選択される）を提供する。

【０２２３】

式（ＶＩＩＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つは、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りのR^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基は全て水素である。一態様では、R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つは、クロロであり、残りのR^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基は全て水素である。別の態様では、R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つは、フルオロであり、残りのR^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基は全て水素である。別の態様では、R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つは、メチルであり、残りのR^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基は全て水素である。

【０２２４】

式（ＶＩＩＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6は全て水素である。

【０２２５】

式（ＶＩＩＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、
R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6は、水素、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
R^{50a}及びR^{50b}は、独立して、水素、フルオロ、$C_{1～2}$－アルキル、ハロ－$C_{1～2}$－アルキル、及び$C_{1～2}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{50c}及びR^{50d}は、独立して、水素、$C_{1～2}$－アルキル、及びハロ－$C_{1～2}$－アル

キルからなる群から選択され；
R^{50e}は、水素、$C_{1～2}$－アルキル、ハロ－$C_{1～2}$－アルキル、及び$C_{1～2}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{50f}及びR^{50g}は、独立して、水素、$C_{1～2}$－アルキル、及びハロ－$C_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{50h}及びR^{50i}は、独立して、水素、フルオロ、$C_{1～2}$－アルキル、ハロ－$C_{1～2}$－アルキル、及び$C_{1～2}$－アルコキシからなる群から選択され；且つ
R^{50j}は、水素及びフルオロからなる群から選択される。

【０２２６】

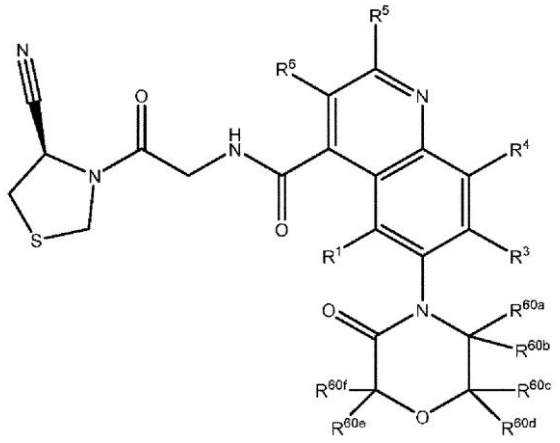
式（ＶＩＩＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、R^{50a}、R^{50b}、R^{50h}、R^{50i}、及びR^{50j}の少なくとも１つは、フルオロである。

【０２２７】

Ｈ．R^{2}は３－オキソモルホリニルである

いくつかの実施形態では、本開示は、式（ＩＸ）の構造を有する化合物：

【化７９】



(IX)

及びその薬学的に許容される塩（式中、
R^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
R^{60a}及びR^{60b}は、独立して、水素及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{60c}及びR^{60d}は、独立して、水素及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；且つ
R^{60e}及びR^{60f}は、独立して、水素及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される）を提供する。

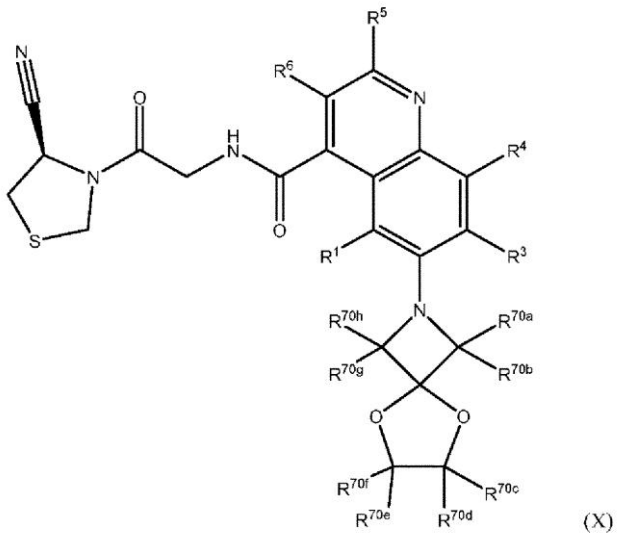
【０２２８】

式（ＩＸ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、R^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}置換基のうちの１つは、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りのR^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}置換基は全て水素である。一態様では、R^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}置換基のうちの１つは、クロロであり、残りのR^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}置換基は全て水素である。別の態様では、R^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}置換基のうちの１つは、フルオロであり、残りのR^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}置換基は全て水素である。別の態様では、R^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}置換基のうちの１つは、メチルであり、残りのR^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}置換基は全て水素である。

【０２２９】

式（ＩＸ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、R^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}は全て水素である。

【０２３０】
式（ＩＸ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、
Ｒ^{4}は、メチルであり；且つ
Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は全て水素である。
【０２３１】
式（ＩＸ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、
Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は、水素、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
Ｒ^{60a}及びＲ^{60b}は、独立して、水素及びＣ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{60c}及びＲ^{60d}は、独立して、水素及びＣ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；且つ
Ｒ^{60e}及びＲ^{60f}は、独立して、水素及びＣ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択される。
【０２３２】
Ｉ．Ｒ^{2}は５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イルである
いくつかの実施形態では、本開示は、式（Ｘ）の構造を有する化合物：
【化８０】



(X)

及びその薬学的に許容される塩（式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
Ｒ^{70a}及びＲ^{70b}は、独立して、水素及びＣ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{70c}及びＲ^{70d}は、独立して、水素及びＣ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{70e}及びＲ^{70f}は、独立して、水素及びＣ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；且つ
Ｒ^{70g}及びＲ^{70h}は、独立して、水素及びＣ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される）を提供する。
【０２３３】
式（Ｘ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。一態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、クロロであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。別の態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、フルオロであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。別の態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの

１つは、メチルであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。

【０２３４】

式（Ｘ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は全て水素である。

【０２３５】

式（Ｘ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、

Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は、水素、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；

Ｒ^{70a}及びＲ^{70b}は、独立して、水素及びＣ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{70c}及びＲ^{70d}は、独立して、水素及びＣ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；

Ｒ^{70e}及びＲ^{70f}は、独立して、水素及びＣ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；且つ

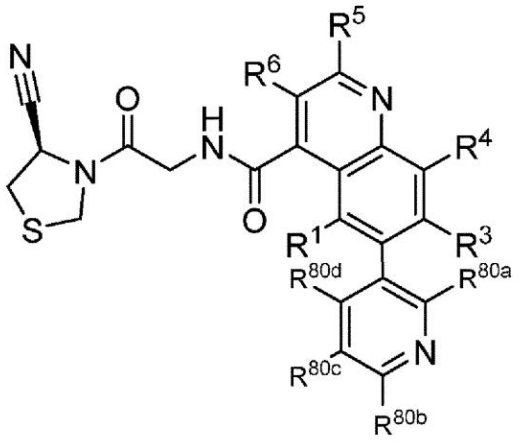
Ｒ^{70g}及びＲ^{70h}は、独立して、水素及びＣ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択される。

【０２３６】

Ｊ．Ｒ^{2}はピリジン－３－イルである

いくつかの実施形態では、本開示は、式（ＸＩ）の構造を有する化合物：

【化８１】



(XI)

及びその薬学的に許容される塩（式中、

Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；

Ｒ^{80a}は、水素、フルオロ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；

Ｒ^{80b}は、水素、フルオロ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；

Ｒ^{80c}は、水素、フルオロ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；且つ

Ｒ^{80d}は、水素、フルオロ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択される）を提供する。

【０２３７】

式（ＸＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。一態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つは、クロロであり、残りのＲ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基は全て水素である。別の態様では、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及

びR^{6}置換基のうちの１つは、フルオロであり、残りのR^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}置換基は全て水素である。別の態様では、R^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}置換基のうちの１つは、メチルであり、残りのR^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}置換基は全て水素である。

【０２３８】

式（ＸＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、R^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}は全て水素である。

【０２３９】

式（ＸＩ）の構造を有する化合物のいくつかの実施形態では、

R^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及びR^{6}は、水素、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；

R^{80a}は、水素、フルオロ、Ｃ$_{1\sim2}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1\sim2}$－アルキル、及びＣ$_{1\sim2}$－アルコキシからなる群から選択され；

R^{80b}は、水素、フルオロ、Ｃ$_{1\sim2}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1\sim2}$－アルキル、及びＣ$_{1\sim2}$－アルコキシからなる群から選択され；

R^{80c}は、水素、フルオロ、Ｃ$_{1\sim2}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1\sim2}$－アルキル、及びＣ$_{1\sim2}$－アルコキシからなる群から選択され；且つ

R^{80d}は、水素、フルオロ、Ｃ$_{1\sim2}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1\sim2}$－アルキル、及びＣ$_{1\sim2}$－アルコキシからなる群から選択される。

【０２４０】

いくつかの実施形態では、化合物又は薬学的に許容される塩は、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド（実施例１６９）、又はその薬学的に許容される塩である。

【０２４１】

Ｋ．追加の実施形態

本開示において記載される化合物のいずれかの実施形態は、追加の実施形態を提供するために本明細書に記載されるいずれかの他の好適な実施形態と組み合わせられ得る。例えば、一実施形態が、R^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及び／又はR^{6}について考えられる基を個別に又は合わせて記載し、別の実施形態が、R^{2}について考えられる基を記載する場合、これらの実施形態を組み合わせて、R^{1}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、及び／又はR^{6}について記載される考えられる基をR^{2}について記載される考えられる基と合わせて記載する追加の実施形態を提供することができることが理解される。換言すると、本開示に記載される化合物の実施形態のいずれかに関して、R^{2}置換基は、下記のR^{2}の実施形態のいずれかに定義されるとおりであり得る。

【０２４２】

本開示の化合物は、下の実施例において報告されるｈＦＡＰ阻害アッセイ（堅固な結合体）について記載されるとおりに測定される薬学的に許容されるＦＡＰ阻害活性を有する。一態様では、化合物は、約１００ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$濃度でＦＡＰ阻害活性を有する。別の態様では、化合物は、約５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$濃度でＦＡＰ阻害活性を有する。別の態様では、化合物は、約１０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$濃度でＦＡＰ阻害活性を有する。別の態様では、化合物は、約１ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$濃度でＦＡＰ阻害活性を有する。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、下の実施例において報告されるＳＰＲアッセイに関して記載されるとおりに測定される薬学的に許容される表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）ｐＫ$_{d}$値を有する。一態様では、化合物は、約７より大きい表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）ｐＫ$_{d}$値を有する。別の態様では、化合物は、約８より大きい表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）ｐＫ$_{d}$値を有する。別の態様では、化合物は、約９より大きいＳＰＲ　ｐＫ$_{d}$値を有する。別の態様では、化合物は、約１０より大きいＳＰＲ　ｐＫ$_{d}$値を有する。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、下の実施例において報告されるｈＦＡＰ阻害アッセイ（堅固な結合体）及びｈＰＲＥＰ阻害アッセイに関して記載されるとおりに測定されるＰＲＥＰに対するＦＡＰに関する薬学的に許容される選択性を有する。一態様では、化合物は、ＰＲＥＰに対してＦＡＰに関して少なくとも約５０倍高い選択性を有する。別の態様では、化合物は、ＰＲＥＰに対してＦＡＰに関して少なくとも約１００倍高い選択性を有する。別の態様では、化合物は、ＰＲＥＰに対してＦＡＰに関して少なくとも約１，０００倍高い選択性を有する。別の態様では、化合物は、ＰＲＥＰに対してＦＡＰに関して少なくとも約１０，０００倍高い選択性を有する。別の態様では、化合物は、約０．１μＭより大きいＰＲＥＰ　ＩＣ$_{50}$値を有する。別の態様では、化合物は、約１．０μＭより大きいＰＲＥＰ　ＩＣ$_{50}$値を有する。別の態様では、化合物は、約１０．０μＭより大きいＰＲＥＰ　ＩＣ$_{50}$値を有する。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、下の実施例において報告されるｈＦＡＰ阻害アッセイ（堅固な結合体）及びＤＰＰ７選択性アッセイに関して記載されるとおりに測定されるＤＰＰ７に対するＦＡＰに関する薬学的に許容される選択性を有する。一態様では、化合物は、ＤＰＰ７に対してＦＡＰに関して少なくとも約５０倍高い選択性を有する。別の態様では、化合物は、ＤＰＰ７に対してＦＡＰに関して少なくとも約１００倍高い選択性を有する。別の態様では、化合物は、ＤＰＰ７に対してＦＡＰに関して少なくとも約１，０００倍高い選択性を有する。別の態様では、化合物は、ＤＰＰ７に対してＦＡＰに関して少なくとも約１０，０００倍高い選択性を有する。別の態様では、化合物は、約０．１μＭより大きいＤＰＰ７に関するＩＣ$_{50}$値を有する。別の態様では、化合物は、約１μＭより大きいＤＰＰ７に関するＩＣ$_{50}$値を有する。別の態様では、化合物は、約１０μＭより大きいＤＰＰ７に関するＩＣ$_{50}$値を有する。

【０２４６】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、下の実施例において報告されるｈＦＡＰ阻害アッセイ（堅固な結合体）、ＤＰＰ８選択性アッセイ、及びＤＰＰ９選択性アッセイに関して記載されるとおりに測定されるＤＰＰ８及び／又はＤＰＰ９に対するＦＡＰに関する薬学的に許容される選択性を有する。一態様では、化合物は、ＤＰＰ８に対してＦＡＰに関して選択性を有する。別の態様では、化合物は、ＤＰＰ９に対してＦＡＰに関して選択性を有する。別の態様では、化合物は、ＤＰＰ８及びＤＰＰ９の両方に対してＦＡＰに関して選択性を有する。一態様では、化合物は、ＤＰＰ８及び／又はＤＰＰ９に対してＦＡＰに関して少なくとも約５０倍高い選択性を有する。別の態様では、化合物は、ＤＰＰ８及び／又はＤＰＰ９に対してＦＡＰに関して少なくとも約１００倍高い選択性を有する。別の態様では、化合物は、ＤＰＰ８及び／又はＤＰＰ９に対してＦＡＰに関して少なくとも約５００倍高い選択性を有する。別の態様では、化合物は、ＤＰＰ８及び／又はＤＰＰ９に対してＦＡＰに関して少なくとも約１，０００倍高い選択性を有する。別の態様では、化合物は、約０．０１μＭより大きいＤＰＰ８及び／又はＤＰＰ９に関するＩＣ$_{50}$値を有する。別の態様では、化合物は、約０．１μＭより大きいＤＰＰ８及び／又はＤＰＰ９に関するＩＣ$_{50}$値を有する。別の態様では、化合物は、約０．４μＭより大きいＤＰＰ８及び／又はＤＰＰ９に関するＩＣ$_{50}$値を有する。

【０２４７】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、下の実施例において報告されるヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）アッセイについて記載されるとおりに測定される薬学的に許容される代謝安定性を有する。一態様では、化合物は、約３００μＬ／分／ｍｇ未満のＨＬＭ　ＣＬ$_{int}$値を有する。別の態様では、化合物は、約１００μＬ／分／ｍｇ未満のＨＬＭ　ＣＬ$_{int}$値を有する。別の態様では、化合物は、約５０μＬ／分／ｍｇ未満のＨＬＭ　ＣＬ$_{int}$値を有する。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、下の実施例において報告されるラット肝細胞（ｒＨｅｐ）アッセイについて記載されるとおりに測定される薬学的に許容される代

謝安定性を有する。一態様では、化合物は、約３００μＬ／分／１０^{6}細胞未満のｒＨｅｐ　ＣＬ$_{int}$値を有する。別の態様では、化合物は、約１００μＬ／分／１０^{6}細胞未満のｒＨｅｐ　ＣＬ$_{int}$値を有する。別の態様では、化合物は、約５０μＬ／分／１０^{6}細胞未満のｒＨｅｐ　ＣＬ$_{int}$値を有する。

【０２４９】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、下の実施例において報告されるＣａｃｏ－２　ＡＢ固有透過性アッセイについて記載されるとおりに測定される薬学的に許容されるＣａｃｏ－２　ＡＢ固有透過性を有する。一態様では、化合物は、少なくとも約０．１×１０^{6}ｃｍ／ｓの見かけのＣａｃｏ－２固有透過性を有する。別の態様では、化合物は、少なくとも約０．５×１０^{6}ｃｍ／ｓの見かけのＣａｃｏ－２固有透過性を有する。別の態様では、化合物は、少なくとも約１×１０^{6}ｃｍ／ｓの見かけのＣａｃｏ－２固有透過性を有する。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、下の実施例において報告されるＣａｃｏ－２の双方向的な（ＡＢＢＡ）Ａ～Ｂの見かけの透過性アッセイについて記載されるとおりに測定される薬学的に許容されるＣａｃｏ－２の双方向的な（ＡＢＢＡ）Ａ～Ｂの見かけの透過性を有する。一態様では、化合物は、少なくとも約０．１×１０^{6}ｃｍ／ｓのＣａｃｏ－２の双方向的な（ＡＢＢＡ）Ａ～Ｂの見かけの透過性を有する。別の態様では、化合物は、少なくとも約０．２５×１０^{6}ｃｍ／ｓのＣａｃｏ－２の双方向的な（ＡＢＢＡ）Ａ～Ｂの見かけの透過性を有する。別の態様では、化合物は、少なくとも約０．５×１０^{6}ｃｍ／ｓのＣａｃｏ－２の双方向的な（ＡＢＢＡ）Ａ～Ｂの見かけの透過性を有する。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、下の実施例において報告される動力学的溶解性アッセイについて記載されるとおりに測定される薬学的に許容される動力学的溶解性を有する。一態様では、化合物は、少なくとも約１μＭの動力学的溶解性を有する。別の態様では、化合物は、少なくとも約１０μＭの動力学的溶解性を有する。別の態様では、化合物は、少なくとも約２５μＭの動力学的溶解性を有する。別の態様では、化合物は、少なくとも約５０μＭの動力学的溶解性を有する。

【０２５２】

Ｌ．塩

本開示の化合物は、塩形態又は非塩形態で（すなわち、遊離塩基として）存在してもよく、本開示は、塩形態及び非塩形態の両方を包含する。化合物は、酸付加塩又は塩基付加塩を形成する場合がある。一般に、酸付加塩は、種々の無機酸又は有機酸を使用して調製することができる。このような塩は典型的には、当技術分野において知られる様々な方法を使用して、例えば、化合物と酸（例えば、化学量論量の酸）とを混合することによって形成することができる。この混合は、水、有機溶媒（例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、メタノール、イソプロパノール、若しくはアセトニトリル）、又は水性／有機混合物中で起こり得る。別の態様では、酸付加塩は、例えば、トリフルオロ酢酸塩、ギ酸塩、酢酸塩又は塩酸である。一般に、塩基付加塩は、様々な無機塩基又は有機塩基、例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム塩、カルシウム塩若しくはマグネシウム塩、又は他の金属塩、例えば、カリウム若しくは亜鉛、又はアンモニウム塩、又は有機塩基、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン若しくはモルホリンとの塩を使用して調製することができる。当業者は、医薬塩を調製する一般原則及び技術、例えば、Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．１９７７　６６，１に記載されるものなどを認識することになる。薬学的に許容される塩の例はまた、Ｓｔａｈｌ及びＷｅｒｍｕｔｈによる“Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ　Ｕｓｅ”（Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ，Ｇｅｒｍａｎｙ，２００２）において記載される。

【０２５３】

Ｍ．異性体

本開示の化合物及び塩は、ｃｉｓ－及びｔｒａｎｓ－型、Ｅ－及びＺ－型、並びにＲ－、Ｓ－及びメソ－型を含むがこれらに限定されない１種以上の幾何、光学、鏡像異性、及びジアステレオ異性形態で存在し得る。特に明記しない限り、特定の化合物についての言及は、ラセミ混合物及びその他の混合物を含むそのような異性体形態を全て含む。適宜、そのような異性体は、既知の方法（例えば、クロマトグラフィー技術及び再結晶技術）の適用又は改作によってそれらの混合物から分離され得る。適宜、そのような異性体は、既知の方法の適用又は改作によって調製され得る。いくつかの実施形態では、単一の立体異性体は、例えば、キラルクロマトグラフィー分離を使用して、異性体の混合物（例えば、ラセミ体）からそれを単離することにより得られる。他の実施形態では、単一の立体異性体は、例えば、キラル出発材料からの直接的な合成により得られる。

【０２５４】

本明細書に記載される化合物の特定の鏡像異性体は、同じ化合物の他の鏡像異性体よりも活性が高い場合がある。一実施形態では、化合物、又はその薬学的に許容される塩は、≧９０、≧９５％、≧９６％、≧９７、≧９８％又は≧９９％の鏡像体過剰率（％ｅｅ）で存在する単一の鏡像異性体である。

【０２５５】

一態様では、単一の鏡像異性体は、≧９９％の鏡像体過剰率（％ｅｅ）で存在する。別の実施形態では、本開示は、１種以上の薬学的に許容される賦形剤と共同して≧９０、≧９５％、≧９６％、≧９７、≧９８％又は≧９９％の鏡像体過剰率（％ｅｅ）で存在する単一の鏡像異性体、又はその薬学的に許容される塩である化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。一態様では、単一の鏡像異性体は、≧９９％の鏡像体過剰率（％ｅｅ）で存在する。

【０２５６】

Ｎ．追加の形態

本開示の化合物及び塩は、様々な互変異性形態で存在してもよく、本明細書は、全てのそのような互変異性形態を包含する。「互変異性体」は、水素原子の移動からもたらされる、平衡状態で存在する構造異性体である。本開示の化合物、及びその薬学的に許容される塩は、溶媒和物（水和物など）及び非溶媒和形態として存在してもよく、本明細書は、全てのそのような溶媒和物を包含する。

【０２５７】

本開示の化合物、及びその薬学的に許容される塩は、結晶又は非結晶形態で存在してもよく、本明細書は、全てのそのような形態を包含する。

【０２５８】

本開示の化合物及び塩は、同位体標識（又は「放射標識」）され得る。その例では、１つ以上の原子が、典型的には天然に見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられる。本明細書は、本明細書において開示されている化合物の同位体標識された形態を包含する。組み込まれてもよい同位体の例として、^{2}Ｈ（ジュウテリウムに関して「Ｄ」としても記述される）、^{3}Ｈ（トリチウムに関して「Ｔ」としても記述される）、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ及び^{36}Ｃｌが挙げられる。使用される同位体は、その放射標識された誘導体の特定の用途によって決まる。例えば、インビトロ受容体標識及び競合アッセイの場合、^{3}Ｈ又は^{14}Ｃが有用であることが多い。放射性イメージング用途のために、^{11}Ｃが有用であることが多い。いくつかの実施形態では、放射性核種は、^{3}Ｈである。いくつかの実施形態では、放射性核種は、^{14}Ｃである。いくつかの実施形態では、放射性核種は、^{11}Ｃである。

【０２５９】

Ｏ．中間体

いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の化合物、及びその薬学的に許容される塩を調製するための中間体として有用である追加の化合物を提供する。

【０２６０】
ＩＩＩ．使用方法
本開示の開示された化合物、及びその薬学的に許容される塩は、プロリルエンドペプチダーゼ線維芽細胞活性化タンパク質（ＦＡＰ）活性の阻害剤である。ＦＡＰは、グルコース及び脂質代謝、線維素溶解、並びにコラーゲン産生に関与する物質を酵素的に切断するエンドペプチダーゼである。
【０２６１】
ＦＡＰは、グルコース及び脂質代謝の調節に関与するタンパク質であるヒト線維芽細胞増殖因子２１（ＦＧＦ－２１）（Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ ２０１６，４７３，６０５）を切断し、不活性化すると考えられる。ＦＡＰの阻害は、内在性ＦＧＦ－２１レベル及びシグナル伝達を増大させ、例えば、脂肪症の減少、インスリン感受性の改善、耐糖能の改善、体重の減少、及び／又は心血管疾患死亡率の減少をもたらすと仮定される。
【０２６２】
ＦＡＰはまた、線維症及び線維素溶解の調節に関与するタンパク質であるヒトα２－抗プラスミン（α２ＡＰ）（Ｂｌｏｏｄ ２００４ １０３，３７８３）を切断すると考えられる。組織修復は、フィブリン沈着を引き起こす凝固を含む。血餅のフィブリンは通常、プラスミノーゲン活性化因子によってその不活性形態（プラスミノーゲン）から変換されるときに主にプラスミンによって溶解される。線維素溶解は、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤－１（ＰＡＩ－１）、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤－２（ＰＡＩ－２）、及びα２ＡＰによって阻害され（Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ＆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ２０２０，５２，３６７）、その全ては、組織外傷によって誘導される。ＦＡＰは、プラスミン活性を低減するより活性な形態にα２ＡＰを変換し、損傷部位でのフィブリン沈着を増加させる。ＦＡＰの阻害は、線維素溶解を増大させ、損傷部位での組織再生を改善すると仮定される（Ｊ Ｔｈｒｏｍｂ Ｈａｅｍｏｓｔ ２０１３，１１，２０２９；Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ Ｃｌｉｎ．Ａｐｐｌ．２０１４，８，４５４）。
【０２６３】
ＦＡＰはさらに、コラーゲン産生及び沈着を促進し、改変された細胞外マトリックス（ＥＣＭ）の代謝回転を介する線維症の増加に役割を果たすと考えられる（Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２０１６，８，２９１）。ＦＡＰの阻害は、コラーゲン沈着の減少及び炎症の低減をもたらすと仮定される（Ｉｎｆｌａｍｍ Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓ．２０１８，１８，３３２）。
【０２６４】
上記を鑑みて、ＦＡＰの阻害は、肝星細胞活性を低減し且つ線維素溶解を増加させることによって線維症及び炎症を一括して低減し、さらにＦＧＦ２１シグナル伝達の増大及び耐糖能の改善を介して正の代謝効果をもたらすことが仮定される。
【０２６５】
したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の式Ｉの化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによってＦＡＰに媒介される病態を治療するか又は予防するための方法を提供する。
【０２６６】
いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによってＦＡＰの過剰発現によって特徴付けられる病態を治療するか又は予防するための方法を提供する。
【０２６７】
いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって肝疾患を治療するか又は予防するための方法を提供する。一態様では、肝疾患は、脂肪性肝疾患である。別の態様では、肝疾患は、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）である。別の態様では、ＮＡＦＬＤは、孤立性脂肪症、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝線維症、及び肝硬変からなる群から選択される。別の態様では、肝疾患は、末期肝疾患である。別

の態様では、対象はまた、肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性、２型糖尿病、及び腎不全からなる群から選択される１つ以上の病態に罹患しているか又は罹患しやすい。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって肝疾患を治療するための方法を提供し、対象は、２７ｋｇ／ｍ^2～４０ｋｇ／ｍ^{2}の肥満度指数（ＢＭＩ）を有する。一態様では、対象は、３０ｋｇ／ｍ^2～３９．９ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、少なくとも４０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、過体重である。別の態様では、対象は、肥満である。別の態様では、肝疾患は、ＮＡＦＬＤである。別の態様では、肝疾患は、ＮＡＳＨである。別の態様では、肝疾患は、肝線維症である。別の態様では、肝疾患は、肝硬変である。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって肝疾患を治療するための方法を提供し、対象はまた、脂質異常症に罹患しているか又は罹患しやすい。別の態様では、肝疾患は、ＮＡＦＬＤである。別の態様では、肝疾患は、ＮＡＳＨである。別の態様では、肝疾患は、肝線維症である。別の態様では、肝疾患は、肝硬変である。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって肝疾患を治療するための方法を提供し、対象はまた、インスリン抵抗性に罹患しているか又は罹患しやすい。別の態様では、肝疾患は、ＮＡＦＬＤである。別の態様では、肝疾患は、ＮＡＳＨである。別の態様では、肝疾患は、肝線維症である。別の態様では、肝疾患は、肝硬変である。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって肝疾患を治療するための方法を提供し、対象はまた、２型糖尿病及び腎不全の少なくとも１つに罹患しているか又は罹患しやすい。別の態様では、肝疾患は、ＮＡＦＬＤである。別の態様では、肝疾患は、ＮＡＳＨである。別の態様では、肝疾患は、肝線維症である。別の態様では、肝疾患は、肝硬変である。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって肝疾患を治療するための方法を提供し、対象はまた、２型糖尿病に罹患しているか又は罹患しやすい。別の態様では、肝疾患は、ＮＡＦＬＤである。別の態様では、肝疾患は、ＮＡＳＨである。別の態様では、肝疾患は、肝線維症である。別の態様では、肝疾患は、肝硬変である。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって肝疾患を治療するための方法を提供し、対象はまた、腎不全に罹患しているか又は罹患しやすい。別の態様では、肝疾患は、ＮＡＦＬＤである。別の態様では、肝疾患は、ＮＡＳＨである。別の態様では、肝疾患は、肝線維症である。別の態様では、肝疾患は、肝硬変である。

【０２７４】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって肝臓脂肪を減少させるための方法を提供する。一態様では、対象は、ＮＡＦＬＤに罹患しているか又は罹患しやすい。別の態様では、対象は、ＮＡＳＨに罹患しているか又は罹患しやすい。別の態様では、対象は、肝線維症に罹患しているか又は罹患しやすい。別の態様では、対象は、肝硬変に罹患しているか又は罹患しやすい。別の態様では、対象はまた、肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性、２型糖尿病、及び腎不全からなる群から選択される１つ以上の病

態に罹患しているか又は罹患しやすい。
【０２７５】
いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）を治療するか又は予防するための方法を提供する。一態様では、ＮＡＦＬＤは、ステージ１のＮＡＦＬＤである。別の態様では、ＮＡＦＬＤは、ステージ２のＮＡＦＬＤである。別の態様では、ＮＡＦＬＤは、ステージ３のＮＡＦＬＤである。別の態様では、ＮＡＦＬＤは、ステージ４のＮＡＦＬＤである。例えば、“Ｔｈｅ Ｄｉａｇｎｏｓｉｓ ａｎｄ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ ｏｆ Ｎｏｎａｌｃｏｈｏｌｉｃ Ｆａｔｔｙ Ｌｉｖｅｒ Ｄｉｓｅａｓｅ：Ｐｒａｃｔｉｃｅ Ｇｕｉｄａｎｃｅ Ｆｒｏｍ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｓｔｕｄｙ ｏｆ Ｌｉｖｅｒ Ｄｉｓｅａｓｅｓ，”Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ，２０１８，Ｖｏｌ．６７，Ｎｏ．１を参照されたい。別の態様では、対象はまた、肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性、２型糖尿病、及び腎不全からなる群から選択される１つ以上の病態に罹患しているか又は罹患しやすい。
【０２７６】
いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＳＨ）を治療するか又は予防するための方法を提供する。一態様では、ＮＡＳＨは、ステージ１のＮＡＳＨである。別の態様では、ＮＡＳＨは、ステージ２のＮＡＳＨである。別の態様では、ＮＡＳＨは、ステージ３のＮＡＳＨである。別の態様では、ＮＡＳＨは、ステージ４のＮＡＳＨである。別の態様では、対象はまた、肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性、２型糖尿病、及び腎不全からなる群から選択される１つ以上の病態に罹患しているか又は罹患しやすい。
【０２７７】
いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって肝線維症を治療するか又は予防するための方法を提供する。一態様では、対象は、ステージ３の肝線維症に罹患している。別の態様では、対象はまた、肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性、２型糖尿病、及び腎不全からなる群から選択される１つ以上の病態に罹患しているか又は罹患しやすい。
【０２７８】
いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって肝硬変を治療するか又は予防するための方法を提供する。一態様では、対象は、ステージＦ４の肝硬変に罹患している。別の態様では、対象はまた、肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性、２型糖尿病、及び腎不全からなる群から選択される１つ以上の病態に罹患しているか又は罹患しやすい。
【０２７９】
いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって２型糖尿病を治療するか又は予防するための方法を提供する。一態様では、対象は、糖尿病性腎疾患に罹患している対象である。別の態様では、対象は、腎不全に罹患している。別の態様では、化合物の投与は、食事及び運動に対する補助である。別の態様では、化合物の投与はまた、体重を減少させ且つ／又は肥満を治療する。別の態様では、対象は、２７ｋｇ／ｍ^2～４０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、３０ｋｇ／ｍ^2～３９．９ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、少なくとも４０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、過体重である。別の態様では、対象は、肥満である。
【０２８０】
いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本

開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって血糖管理を改善する方法を提供する。一態様では、対象は、２型糖尿病に罹患している対象である。別の態様では、対象は、糖尿病性腎疾患に罹患している対象である。別の態様では、対象は、腎不全に罹患している。別の態様では、化合物の投与は、食事及び運動に対する補助である。別の態様では、化合物の投与はまた、体重を減少させ且つ／又は肥満を治療する。別の態様では、対象は、２７ｋｇ／ｍ^2～４０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、３０ｋｇ／ｍ^2～３９．９ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、少なくとも４０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、過体重である。別の態様では、対象は、肥満である。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、本開示は、２型糖尿病及び糖尿病性腎疾患を有する対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって血糖管理を改善する方法を提供する。一態様では、化合物の投与は、食事及び運動に対する補助である。別の態様では、化合物の投与はまた、体重を減少させ且つ／又は肥満を治療する。別の態様では、対象は、２７ｋｇ／ｍ^2～４０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、３０ｋｇ／ｍ^2～３９．９ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、少なくとも４０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、過体重である。別の態様では、対象は、肥満である。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、本開示は、２型糖尿病及び腎不全を有する対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって血糖管理を改善する方法を提供する。一態様では、化合物の投与は、食事及び運動に対する補助である。別の態様では、化合物の投与はまた、体重を減少させ且つ／又は肥満を治療する。別の態様では、対象は、２７ｋｇ／ｍ^2～４０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、３０ｋｇ／ｍ^2～３９．９ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、少なくとも４０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、過体重である。別の態様では、対象は、肥満である。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによってインスリン抵抗性症を治療するか又は予防する方法を提供する。別の態様では、対象は、２型糖尿病に罹患している対象である。別の態様では、対象は、糖尿病性腎疾患に罹患している対象である。別の態様では、対象は、腎不全に罹患している。インスリン抵抗性は、例えば、インスリン抵抗性の恒常性モデル評価（ＨＯＭＡ－ＩＲ）及び／又はＭＡＴＳＵＤＡ指数を使用して測定することができる。ＨＯＭＡ－ＩＲは、例えば、全体が参照により本明細書に組み込まれるＤｉａｂｅｔｏｌｏｇｉａ　１９８５，２８，４１２において説明される。ＭＡＴＳＵＤＡ指数は、例えば、全体が参照により本明細書に組み込まれるＤｉａｂｅｔｅｓ　Ｃａｒｅ　１９９９，２２，１４６２において説明される。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによってグルコース不耐性を治療するか又は予防する方法を提供する。一態様では、対象は、２型糖尿病に罹患している対象である。別の態様では、対象は、糖尿病性腎疾患に罹患している対象である。別の態様では、対象は、腎不全に罹患している。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって心血管病態を治療する方法を提供する。一態様では、心血管病態は、心不全、心筋症、アテローム性動脈硬化症、静脈血栓塞栓症、及び心房細動からなる群から選択される。一態様では、心血管病態は、心不全である。別の態様では、心血管病態は、駆出率が保たれた心不全（Ｈ

ＦｐＥＦ）である。別の態様では、心血管病態は、心筋症である。別の態様では、心筋症は、肥大型心筋症、拡張型心筋症、拘束型心筋症、肥大型心筋症、虚血性心筋症、虚血性心筋症、拡張型心筋症、及び特発性心筋症からなる群から選択される。別の態様では、心血管病態は、アテローム性動脈硬化症である。別の態様では、心血管病態は、静脈血栓塞栓症である。別の態様では、心血管病態は、心房細動である。

【０２８６】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって肥満又は肥満関連病態を治療する方法を提供する。一態様では、肥満関連病態は、肥満関連代謝病態である。別の態様では、肥満関連病態は、インスリン抵抗性、糖尿病前症、２型糖尿病、グルコース不耐性、空腹時血糖の上昇、及びグルカゴノーマからなる群から選択される。別の態様では、肥満関連病態は、脂質異常症である。別の態様では、肥満関連病態は、心不全、心筋症、アテローム性動脈硬化症、静脈血栓塞栓症、及び心房細動からなる群から選択される心血管病態である。別の態様では、肥満関連病態は、腎疾患である。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって体重を減少させる方法を提供する。一態様では、対象は、２型糖尿病に罹患している対象である。別の態様では、対象は、糖尿病性腎疾患に罹患している対象である。別の態様では、対象は、腎不全に罹患している。別の態様では、化合物の投与は、食事及び運動に対する補助である。別の態様では、化合物の投与はまた、体重を減少させ且つ／又は肥満を治療する。別の態様では、対象は、２７ｋｇ／ｍ^2～４０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、３０ｋｇ／ｍ^2～３９．９ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、少なくとも４０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、過体重である。別の態様では、対象は、肥満である。別の態様では、対象の重量は、例えば、少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、又は４０％減少させられる。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって体脂肪を減少させる方法を提供する。別の態様では、対象は、２型糖尿病に罹患している対象である。別の態様では、対象は、糖尿病性腎疾患に罹患している対象である。別の態様では、対象は、腎不全に罹患している。別の態様では、化合物の投与は、食事及び運動に対する補助である。別の態様では、化合物の投与はまた、体重を減少させ且つ／又は肥満を治療する。別の態様では、対象は、２７ｋｇ／ｍ^2～４０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、３０ｋｇ／ｍ^2～３９．９ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、少なくとも４０ｋｇ／ｍ^{2}のＢＭＩを有する。別の態様では、対象は、過体重である。別の態様では、対象は、肥満である。別の態様では、脂肪は、肝臓脂肪である。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって線維症を治療するか又は予防するための方法を提供する。一態様では、線維症は、間質性肺疾患である。別の態様では、線維症は、進行性線維症を伴う間質性肺疾患である。別の態様では、間質性肺疾患は、肺線維症である。別の態様では、間質性肺疾患は、特発性肺線維症（ＩＰＦ）である。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって組織修復を促進するための方法を提供する。一態様では、対象は、心筋梗塞に起因する悪化した心臓組織損傷を有する。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって創傷治癒を促進し且つ／又は接着を低減する方法を提供する。一態様では、化合物の投与は、線維素溶解の増加を介して創傷治癒を促進し且つ／又は接着を低減する。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによってケロイド障害を治療するか又は予防するための方法を提供する。一態様では、ケロイド障害は、瘢痕形成、ケロイド腫瘍、及びケロイド瘢痕からなる群から選択される。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって炎症を治療するか又は予防するための方法を提供する。一態様では、炎症は、慢性炎症である。一態様では、慢性炎症は、関節リウマチ、変形性関節症、及びクローン病からなる群から選択される。別の態様では、慢性炎症は、関節リウマチである。

【０２９４】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象において、対象に治療有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって癌を治療する方法を提供する。一態様では、癌は、乳癌、膵臓癌、小腸癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、頭頸部癌、卵巣癌、肝細胞癌、食道癌、下咽頭癌、上咽頭癌、喉頭癌、骨髄腫細胞、膀胱癌、胆管細胞癌、腎明細胞癌、神経内分泌腫瘍、腫瘍誘発性骨軟化症、肉腫、ＣＵＰ（原発不明の癌腫）、胸腺癌、類腱腫、神経膠腫、星状細胞腫、子宮頸癌、及び前立腺癌からなる群から選択される。別の態様では、癌は、肝細胞癌である。

【０２９５】

治療される対象は通常、ヒト又は非ヒト哺乳動物、特に、ヒトであろう。好適な対象はまた、飼育動物又は野生動物；コンパニオン動物（イヌ、ネコなどを含む）；家畜（ウマ、雌ウシ及び他の反芻動物、ブタ、家禽、ウサギなどを含む）；霊長類（アカゲザル、マカクザル（カニクイザル又はオナガザルとしても知られる）、マーモセット、タマリン、チンパンジー、マカクなどのサルを含む）；並びに齧歯類（ラット、マウス、スナネズミ、モルモットなどを含む）を含み得る。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、本開示は、医薬としての使用のための本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【０２９７】

いくつかの実施形態では、本開示は、上で論じられるとおりのＦＡＰに媒介される病態を治療するか又は予防するための式Ｉの化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【０２９８】

いくつかの実施形態では、本開示は、上で論じられるとおりのＦＡＰに媒介される病態を治療するか又は予防するための医薬の製造のための式Ｉの化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【０２９９】

ＩＶ．組み合わせ療法及び固定用量の組み合わせ

本開示の化合物は、単一の薬理学的薬剤として又は他の薬理学的薬剤若しくは手法と組み合わせて上記の方法において使用され得る。そのような組み合わせ療法は、治療の個々の構成成分の同時、逐次又は別々の投与によって達成され得る。これらの組み合わせ療法（及び対応する組み合わせ製品）は、本出願に記載される投与量範囲内の本開示の化合物及び典型的にはその承認された投与量範囲内の他の薬理学的薬剤を利用する。

【０３００】

いくつかの実施形態では、本開示は、前に論じられた病態から選択される病態の治療に

おける使用に好適な組み合わせを提供し、組み合わせは、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及びナトリウム－グルコース輸送体２（ＳＧＬＴ２）阻害剤を含む。一態様では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、イプラグリフロジン、ルセオグリフロジン、及びレモグリフロジンからなる群から選択される。別の態様では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、ダパグリフロジンである。

【０３０１】

いくつかの実施形態では、本開示は、前に論じられた病態から選択される病態の治療における使用に好適な組み合わせを提供し、組み合わせは、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及びメトホルミンを含む。

【０３０２】

いくつかの実施形態では、本開示は、前に論じられた病態から選択される病態の治療における使用に好適な組み合わせを提供し、組み合わせは、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及びグルカゴン様ペプチド－１受容体（ＧＬＰ１）アゴニストを含む。一態様では、ＳＧＬＴ２阻害剤は、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、及びセマグルチドからなる群から選択される。

【０３０３】

いくつかの実施形態では、本開示は、前に論じられた病態から選択される病態の治療における使用に好適な組み合わせを提供し、組み合わせは、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及びジペプチジルペプチダーゼ４（ＤＰＰ４）阻害剤を含む。一態様では、ＤＰＰ４阻害剤は、シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、ゲミグリプチン、アナグリプチン、テネリグリプチン、アログリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、エボグリプチン、ゴソグリプチン、及びデュトグリプチンからなる群から選択される。

【０３０４】

いくつかの実施形態では、本開示は、前に論じられた病態から選択される病態の治療における使用に好適な組み合わせを提供し、組み合わせは、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及びペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（ＰＰＡＲ）アゴニストを含む。一態様では、ＰＰＡＲアゴニストは、ＰＰＡＲαアゴニストである。別の態様では、ＰＰＡＲアゴニストは、ＰＰＡＲγアゴニストである。別の態様では、ＰＰＡＲアゴニストは、ＰＰＡＲα／γアゴニストである。別の態様では、ＰＰＡＲアゴニストは、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、シプロフィブラート、ベザフィブラート、及びフェノフィブラートからなる群から選択される。別の態様では、ＰＰＡＲアゴニストは、チアゾリジンジオンである。別の態様では、チアゾリジンジオンは、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、ロベグリタゾン、及びリボグリタゾンからなる群から選択される。別の態様では、ＰＰＡＲアゴニストは、ＦＧＦ２１の肝臓発現を刺激する。

【０３０５】

いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩；ＳＧＬＴ２阻害剤、メトホルミン、ＧＬＰ１アゴニスト、ＤＰＰ４阻害剤、及びＰＰＡＲアゴニストから選択される１つ以上の薬理学的薬剤；並びに薬学的に許容される希釈剤又は担体を含む医薬組成物を提供する。そのような組み合わせは、前に論じられた病態から選択される病態の治療における使用のための医薬の製造のために使用され得る。一態様では、医薬組成物は、ＳＧＬＴ２阻害剤を含む。別の態様では、医薬組成物は、メトホルミンを含む。別の態様では、医薬組成物は、ＧＬＰ１アゴニストを含む。別の態様では、医薬組成物は、ＤＰＰ４阻害剤を含む。別の態様では、医薬組成物は、ＰＰＡＲアゴニストを含む。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、本開示は、癌の治療における使用に好適な組み合わせを提供し、組み合わせは、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び免疫チェックポイント阻害剤を含む。一態様では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＰＤ－１抗体、

抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＣＴＬＡ４抗体、ＴＬＲ７アゴニスト、ＣＤ４０アゴニスト、Ｌａｇ－３アンタゴニスト、及びＯＸ４０アゴニストからなる群から選択される。別の態様では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＰＤ－１抗体（例えば、ペムブロリズマブ（Ｋｅｙｔｒｕｄａ）、ニボルマブ（Ｏｐｄｉｖｏ）、セミプリマブ（Ｌｉｂｔａｙｏ）など）である。別の態様では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ（Ｔｅｃｅｎｔｒｉｑ）、アテゾリズマブ（Ｂａｖｅｎｃｉｏ）、デュルバルマブ（Ｉｍｆｉｎｚｉ）など）である。別の態様では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＣＴＬＡ４抗体（例えば、イピリムマブ（Ｙｅｒｖｏｙ）、トレメリムマブなど）である。別の態様では、癌は、膵臓癌、結腸癌、及び直腸癌からなる群から選択される。

【０３０７】

Ｖ．医薬組成物

本開示の化合物、及びその薬学的に許容される塩は、１種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物として投与され得る。したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【０３０８】

特定の組成物中への包含のために選択される賦形剤は、投与の様式及び提供される組成物の形態などの要因に依存することになる。好適な薬学的に許容される賦形剤は、当業者によく知られており、例えば、Ｒｏｗｅ，Ｒａｙ　Ｃ；Ｓｈｅｓｋｅｙ，Ｐａｕｌ　Ｊ；Ｑｕｉｎｎ，Ｍａｒｉａｎによって編集されたＨａｎｄｂｏｏｋｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，Ｓｉｘｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐｒｅｓｓに記載されている。薬学的に許容される賦形剤は、例えば、アジュバント、希釈剤、担体、安定剤、香味料、着色料、充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、滑剤、増粘剤及びコーティング剤として機能し得る。当業者が認識するとおり、ある特定の薬学的に許容される賦形剤は、組成物中に存在する賦形剤の量及び他のどの賦形剤が組成物中に存在するかに応じて、２以上の機能を果たす場合があり、また代替の機能を果たす場合がある。

【０３０９】

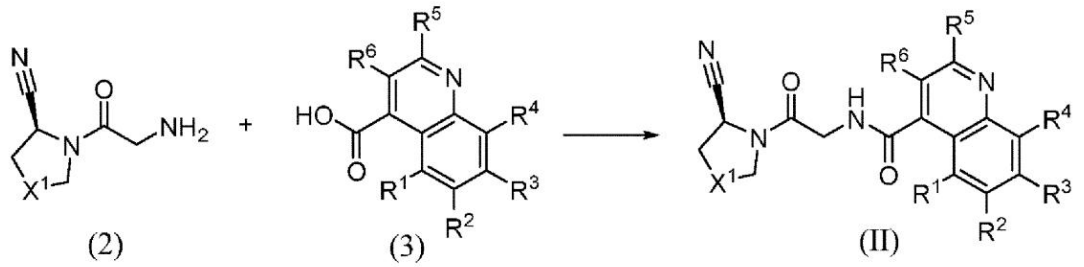
組成物は、経口使用（例えば、錠剤、ロゼンジ、硬質又は軟質カプセル、水性又は油性懸濁液、エマルジョン、分散性粉末又は顆粒、シロップ又はエリキシル剤として）、局所使用（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、又は水性若しくは油性の溶液若しくは懸濁液として）、吸入による投与（例えば、微粉又は液体エアロゾルとして）、吹送による投与（例えば、微粉として）、又は非経口投与（例えば、静脈内、皮下又は筋肉内投与のための滅菌水性又は油性溶液として）、又は直腸投与のための坐剤として好適な形態であり得る。本組成物は、当技術分野でよく知られる従来の医薬賦形剤を使用する従来の手順によって得てもよい。したがって、経口使用が意図される組成物は、例えば、１種以上の着色剤、甘味剤、香味剤及び／又は保存剤を含有し得る。

【０３１０】

合計の１日用量は、治療される対象、特定の投与経路、同時に施されているいずれかの療法、及び治療されている疾病の重症度に依存して必ず変動することになり、単一又は複数用量を含み得る。特定の投与量は、例えば、治療されている病態；年齢、体重、全身の健康状態、性別、及び対象の食事；投与経路；投与間隔；排出速度；並びに対象に同時投与されている他の薬物に応じて調整され得る。本出願の開示を提供された通常の熟達した医師は、対象への治療剤の投与のために適切な投与量及びレジメンを決定し、治療薬の技術分野でよく知られる方法に従って、治療期間の間に必要に応じてそのような投与量及びレジメンを調整することができるであろう。本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は通常、２．５～５０００ｍｇ／ｍ^2（動物の体面積）、又はおよそ０．０５～１００ｍｇ／ｋｇの範囲内の単位用量で温血動物に投与されることになり、これは通常、治療有効用量を提供する。錠剤又はカプセルなどの単位剤形は、例えば、０．１～５００ｍｇ、０．１～２５０ｍｇ、０．１～１００ｍｇの活性成分を含有し得る。

【０３１１】
いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を含む、療法における使用のための医薬組成物を提供する。
【０３１２】
いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤を含む、ＦＡＰに媒介される病態の治療における使用のための医薬組成物を提供する。一態様では、ＦＡＰに媒介される病態は、肝疾患、２型糖尿病、心血管病態、肥満、肥満関連病態、線維症、ケロイド障害、炎症、及び癌からなる群から選択される。
【０３１３】
ＶＩ．キット
本開示はさらに、包装材料内に含有される本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む単位剤形及び単位剤形が前に論じられた病態の１つ以上を治療するために使用され得ることを示すラベル又は添付文書を含むキットを提供する。
【０３１４】
いくつかの実施形態では、キットは、包装材料内に含有される本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む単位剤形及び医薬組成物がＦＡＰに媒介される病態を治療するために使用され得ることを示すラベル又は添付文書を含む。別の態様では、ＦＡＰに媒介される病態は、肝疾患である。別の態様では、肝疾患は、脂肪性肝疾患、末期肝疾患、及び肝硬変からなる群から選択される。別の態様では、肝疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）及び非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）からなる群から選択される。
【０３１５】
いくつかの実施形態では、キットは、（ａ）本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む第１の単位剤形；（ｂ）ＳＧＬＴ２阻害剤、メトホルミン、ＧＬＰ１アゴニスト、ＤＰＰ４阻害剤、及びＰＰＡＲアゴニストからなる群から選択される薬理学的薬剤を含む第２の単位剤形；（ｃ）前記第１の剤形及び第２の剤形を含有するための容器手段；並びに（ｄ）第１の単位剤形及び第２の単位剤形がＦＡＰに媒介される病態を治療するために使用され得ることを示すラベル又は添付文書を含む。
【０３１６】
ＶＩＩ．調製方法
本開示はさらに、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ－Ａ）、（ＩＩＩ－Ｂ）、（ＩＩＩ－Ｃ）、（ＩＩＩ－Ｄ）、（ＩＩＩ－Ｅ）、（ＩＶ）、（ＩＶ－Ａ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、及び（ＸＩ）の化合物、及びその薬学的に許容される塩の調製のためのプロセスを提供する。
【０３１７】
下のスキーム１～１４は、式（ＩＩ）の化合物（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及びX^1は、式（Ｉ）において定義されるとおりであり、R^7は、アルキル基（例えば、メチル、エチル、又はｔｅｒｔ－ブチル）であり、X^2、X^3及びX^4は、脱離基（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、又はＯＴｆ）である）への合成経路を示す。当業者は、これらの方法が代表的なものであり、本開示の化合物を調製するための全ての可能な方法を包含するものではないことを理解するであろう。各スキームにおけるR^X置換基は、特に明記しない限り、本開示の化合物について定義されるとおりである。スキーム１～１４に記載される調製のためのプロセスは、式（２）、（４）、（６）、（８）、（９）、（１０）、（１１）、（１２）、（１３）又は（１４）の化合物の任意の鏡像異性体、又はラセミ混合物から出発して実施されて、式（ＩＩ）の化合物又は式（ＩＩ）の任意の立体異性体を得ることができることが理解される。
【０３１８】
スキーム１

【化８２】

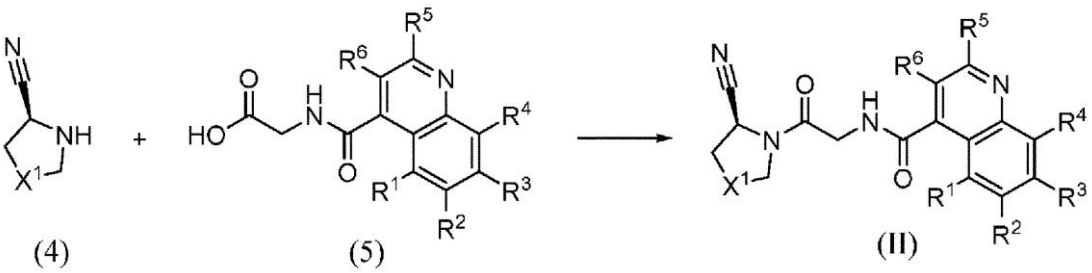


スキーム１は、式（ＩＩ）のある特定の化合物への合成経路を示す。式（２）の化合物を、式（３）の化合物と反応させて、式（ＩＩ）の化合物を得てもよい。反応は、ＤＣＭ、ＤＭＥ、ＥｔＯＡｃ若しくはＭｅＣＮ、又はその混合物などの溶媒を使用して塩基（典型的には、ＤＩＰＥＡ又はＴＥＡなどの有機塩基）の存在下、及び典型的には０℃～６０℃の範囲の温度で好適なカップリング試薬（例えば、ＨＡＴＵ、ＨＯＢｔ／ＥＤＣ、又はＴ３Ｐ）を使用して実施され得る。

【０３１９】

スキーム２

【化８３】

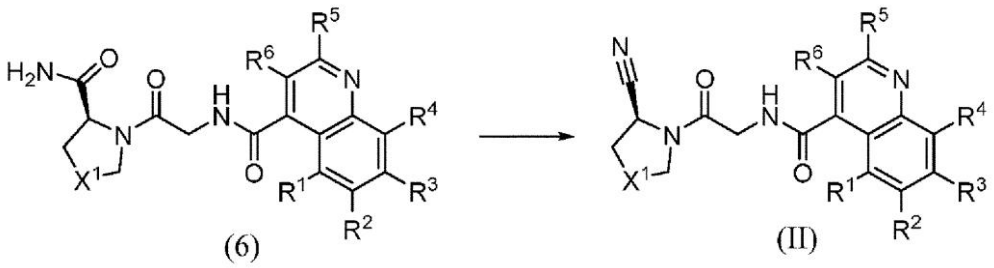


スキーム２は、式（ＩＩ）のある特定の化合物への追加の合成経路を示す。式（４）の化合物を、式（５）の化合物と反応させて、式（ＩＩ）の化合物を得てもよい。反応は、ＤＣＭ、ＤＭＥ、ＥｔＯＡｃ若しくはＭｅＣＮ、又はその混合物などの溶媒を使用して塩基（典型的には、ＤＩＰＥＡ又はＴＥＡなどの有機塩基）の存在下、及び典型的には０℃～６０℃の範囲の温度で好適なカップリング試薬（例えば、ＨＡＴＵ、ＨＯＢｔ／ＥＤＣ、又はＴ３Ｐ）を使用して実施され得る。

【０３２０】

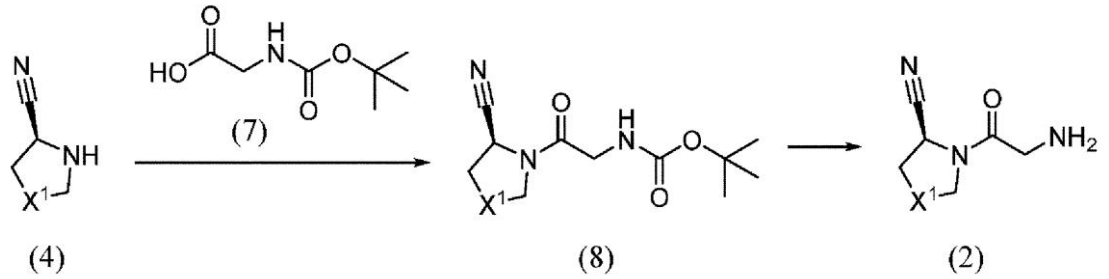
スキーム３

【化８４】



スキーム３は、式（ＩＩ）のある特定の化合物への追加の合成経路を示す。式（６）の化合物は、ＤＣＭ、ＤＭＦ、ＥｔＯＡｃ若しくはＭｅＣＮ、又はその混合物などの溶媒中における、典型的には０℃～１２０℃の範囲の温度での好適な試薬（典型的には、ＴＦＡＡ又はＴ３Ｐ）を使用する脱水によって式（ＩＩ）の化合物に変換され得る。

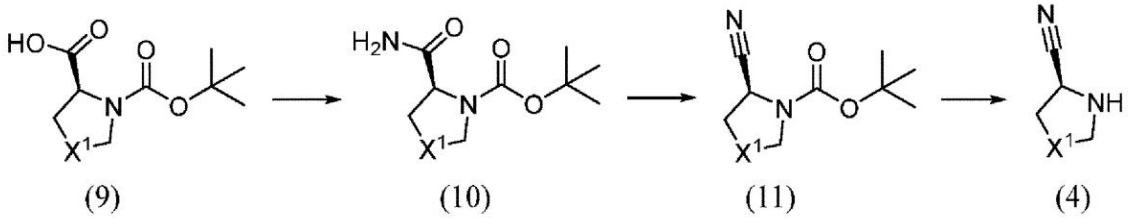
【０３２１】
スキーム４
【化８５】



スキーム４は、式（２）のある特定の化合物への合成経路を示す。式（４）の化合物を、（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－グリシン（７）と反応させて、式（８）の化合物を得てもよい。反応は、ＤＣＭ、ＤＭＥ、ＥｔＯＡｃ若しくはＭｅＣＮ、又はその混合物などの溶媒を使用して塩基（典型的には、ＤＩＰＥＡ又はＴＥＡなどの有機塩基）の存在下、及び典型的には０℃～１２０℃の範囲の温度で好適なカップリング試薬（例えば、ＨＡＴＵ、ＨＯＢｔ／ＥＤＣ又はＴ３Ｐ）を使用して実施され得る。

【０３２２】
式（２）の化合物は、式（８）の化合物を１，４－ジオキサン、ＥｔＯＡｃ、ＭｅＯＨ若しくは水、又はその混合物などの溶媒中において好適な酸（例えば、ＨＣｌ）と反応させることによって形成され得る。或いは、反応は、そのままのＴＦＡ又はＤＣＭなどの溶媒中のＴＦＡなどの酸を使用して、典型的には０℃～６０℃の範囲の温度で実施され得る。

【０３２３】
スキーム５
【化８６】



スキーム５は、式（４）のある特定の化合物への合成経路を示す。式（１０）の化合物は、式（９）の化合物を、そのままのNH_3又は溶液としての、例えば、水又はＭｅＯＨ中におけるNH_3、又はアンモニア合成等価物（例えば、NH_4Cl）と反応させることによって形成され得る。反応は、ＴＨＦ、ＤＭＥ、ＥｔＯＡｃ若しくはＭｅＣＮ、又はその混合物などの溶媒を使用して塩基（典型的には、ＤＩＰＥＡ又はＴＥＡなどの有機塩基）の存在下、及び典型的には０℃～１２０℃の範囲の温度で好適なカップリング試薬（例えば、ＨＡＴＵ、ＨＯＢｔ／ＥＤＣ、Ｔ３Ｐ又はBoc_2O）を使用して実施され得る。

【０３２４】
式（１０）の化合物は、ＤＣＭ、ＤＭＦ、ＥｔＯＡｃ若しくはＭｅＣＮ、又はその混合物などの溶媒中における、典型的には０℃～１２０℃の範囲の温度での好適な試薬（典型的には、ＴＦＡＡ又はＴ３Ｐ）を使用する脱水によって式（１１）の化合物に変換され得る。

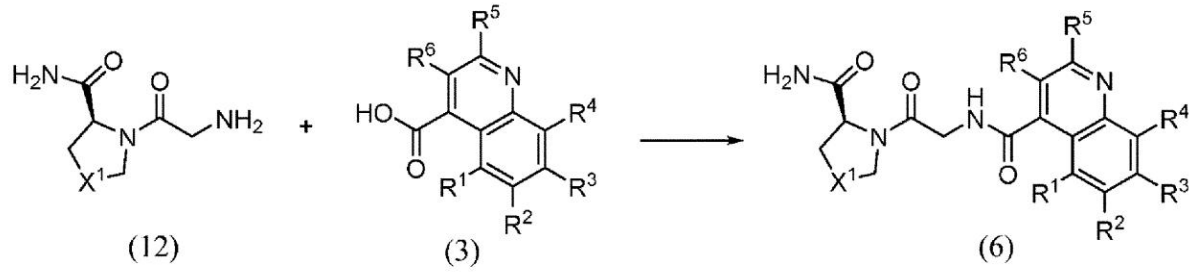
【０３２５】
式（４）の化合物は、式（１１）の化合物をＭｅＣＮ、１，４－ジオキサン、ＥｔＯＡｃ、ＭｅＯＨ若しくは水、又はその混合物などの溶媒中において好適な酸（例えば、ＨＣｌ又はＴｓＯＨ）と反応させることによって形成され得る。或いは、反応は、そのままのＴＦＡ又はＤＣＭなどの溶媒中のＴＦＡなどの酸を使用して、典型的には０℃～６０℃の

範囲の温度で実施され得る。

【０３２６】

スキーム６

【化８７】

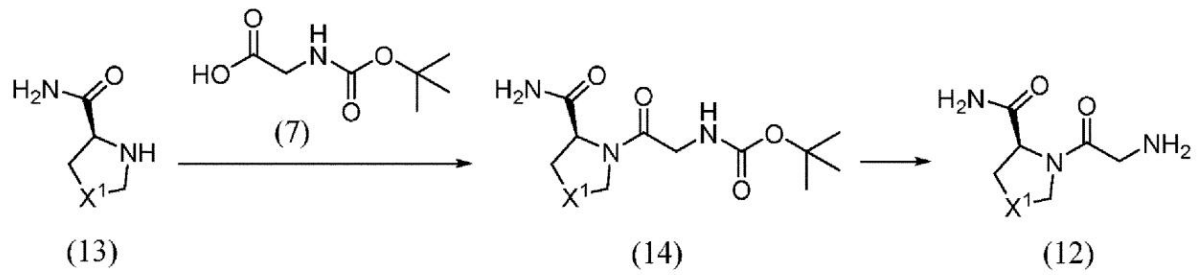


スキーム６は、式（６）のある特定の化合物への合成経路を示す。式（１２）の化合物を、式（３）の化合物と反応させて、式（６）の化合物を得てもよい。反応は、スキーム１に記載される類似の反応について記載される条件下で実施され得る。

【０３２７】

スキーム７

【化８８】

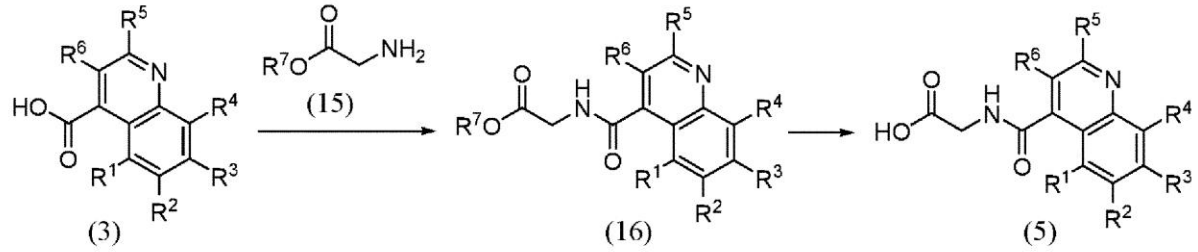


スキーム７は、式（１２）のある特定の化合物への合成経路を示す。式（１２）の化合物は、式（１４）の化合物を介して式（１３）及び（７）の化合物から形成され得る。反応は、スキーム４に記載される類似の反応について記載される条件下で実施され得る。

【０３２８】

スキーム８

【化８９】



スキーム８は、式（５）のある特定の化合物への合成経路を示す。式（３）の化合物を、式（１５）の化合物と反応させて、式（１６）の化合物を得てもよい。反応は、ＤＣＭ、ＤＭＥ、ＥｔＯＡｃ若しくはＭｅＣＮ、又はその混合物などの溶媒を使用して塩基（典型的には、ＤＩＰＥＡ又はＴＥＡなどの有機塩基）の存在下、及び典型的には０℃～１２０℃の範囲の温度で好適なカップリング試薬（例えば、ＨＡＴＵ、ＨＯＢｔ／ＥＤＣ又はＴ３Ｐ）を使用して実施され得る。

【０３２９】

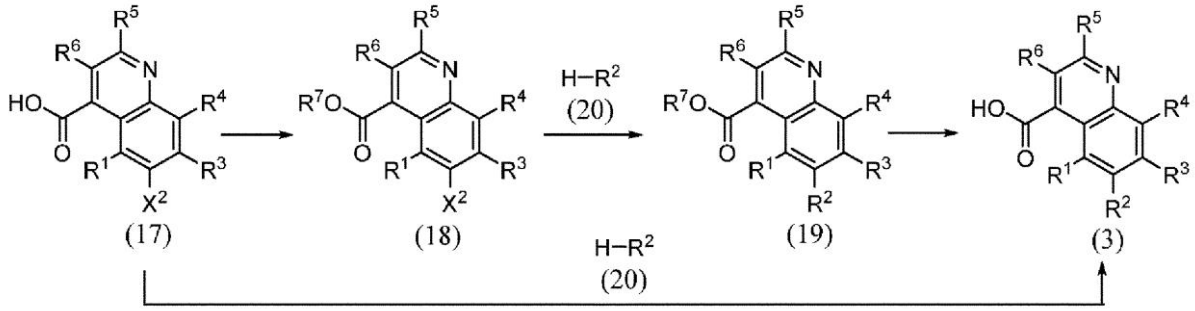
式（５）の化合物は、有機溶媒（例えば、ジオキサン、ＴＨＦ若しくはＭｅＯＨ、又は

その混合物）中の塩基（例えば、ＮａＯＨ又はＬｉＯＨ）と、任意選択により、水の存在下で式（１６）の化合物を反応させることによって形成され得る。反応は、０℃から還流までの温度間隔で実施されてもよい。或いは、Ｒ^{7}＝ｔｅｒｔ－ブチルである式（１６）の化合物に関して、反応は、１，４－ジオキサン、ＥｔＯＡｃ、ＭｅＯＨ若しくは水、又はその混合物などの溶媒中において好適な酸（例えば、ＨＣｌ）と実施され得る。或いは、反応は、そのままのＴＦＡ又はＤＣＭなどの溶媒中のＴＦＡなどの酸を使用して、典型的には０℃～６０℃の範囲の温度で実施され得る。

【０３３０】

スキーム９

【化９０】



スキーム９は、式（３）のある特定の化合物への合成経路を示す。式（１８）の化合物は、式（１７）の化合物を、好適な溶媒中の酸（例えば、ＨＣｌ又はH_2SO_4）の存在下、又は溶媒としてアルコールを使用してアルコール（例えば、ＭｅＯＨ又はＥｔＯＨ）と反応させることによって形成され得る。或いは、反応は、好適な溶媒中、又は溶媒としてのアルコール（例えば、ＭｅＯＨ又はＥｔＯＨ）を使用して、$SOCl_2$などの試薬によって促進され得る。或いは、式（１８）の化合物を、アルコール（例えば、ＭｅＯＨ又はＥｔＯＨ）と反応させてもよく、ＤＣＭ、ＤＭＦ、ＥｔＯＡｃ若しくはＭｅＣＮ、又はその混合物などの溶媒を使用し、典型的には０℃～１２０℃の範囲の温度で塩基（ＤＩＰＥＡ、ＴＥＡ、又はＤＭＡＰなど）の存在下で試薬（例えば、ＥＤＣ又はＴＢＴＵ）をカップリングすることによって促進される。

【０３３１】

式（１９）の化合物（式中、Ｒ^{2}は、式（Ｉ）において定義されるとおりであり且つキノリンへの結合点は窒素原子を介するものである）は、式（１８）の化合物を、アミンＨ－Ｒ^{2}（２０）（式中、Ｒ^{2}は、式（Ｉ）において定義されるとおりである）と反応させることによって形成され得る。反応は、好適な溶媒（１，４－ジオキサンなど）中において、任意選択により水の存在下にて、室温から還流の範囲の温度で、塩基（Cs_2CO_3など）の存在下にて、好適なホスフィンリガンド（例えば、ＸＰｈｏｓ、ＣＰｈｏｓ、ＳＰｈｏｓ、ＲｕＰｈｏｓ、ＤａｖｅＰｈｏｓ又はＸａｎｔＰｈｏｓ）とともに好適なＰｄ－試薬、例えば、$Pd_2(dba)_3$で触媒され得る。

【０３３２】

式（１９）の化合物（式中、Ｒ^{2}は、式（Ｉ）において定義されるとおりであり且つキノリンへの結合点は窒素原子を介するものである）は、式（１８）の化合物を、アミンＨ－Ｒ^{2}（２０）（式中、Ｒ^{2}は、式（Ｉ）において定義されるとおりである）と反応させることによって形成され得る。反応は、好適な溶媒（ＤＭＦなど）中において室温から１６０℃の範囲の温度で塩基（K_2CO_3又はCs_2CO_3など）の存在下にて好適なＣｕ－試薬（例えば、ＣｕＩ又はCu_2O）により触媒され得る。

【０３３３】

式（３）の化合物は、有機溶媒（例えば、１，４－ジオキサン、ＴＨＦ若しくはＭｅＯＨ、又はその混合物）中の塩基（例えば、ＮａＯＨ又はＬｉＯＨ）と、任意選択により、水の存在下で式（１９）の化合物を反応させることによって形成され得る。反応は、０℃

から還流までの温度間隔で実施されてもよい。或いは、R^7＝ｔｅｒｔ－ブチルである式（１９）の化合物に関して、反応は、１，４－ジオキサン、ＥｔＯＡｃ、ＭｅＯＨ若しくは水、又はその混合物などの溶媒中において好適な酸（例えば、ＨＣｌ）と実施され得る。或いは、式（１９）の化合物（式中、R^7＝ｔｅｒｔ－ブチルである）に関して、反応は、ＴＦＡなどの酸を使用してそのまま又はＤＣＭなどの溶媒中において、典型的には０℃～６０℃の範囲の温度で実施され得る。

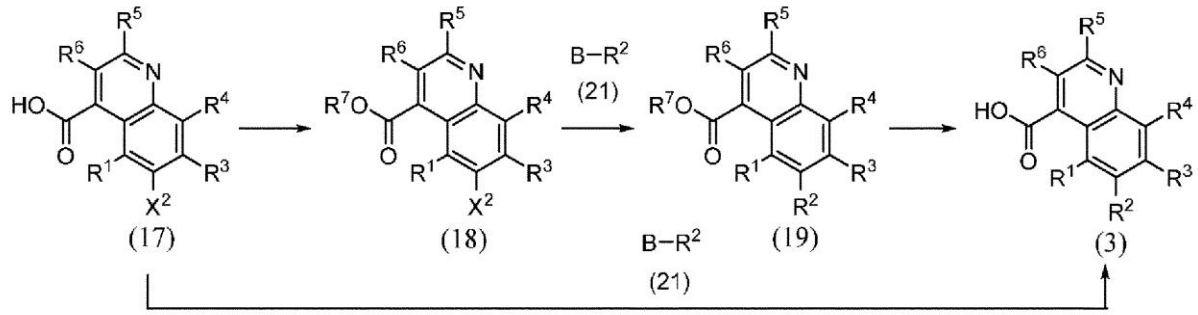
【０３３４】

或いは、式（３）の化合物（式中、R^2は、式（Ｉ）において定義されるとおりであり且つキノリンへの結合点は窒素原子を介するものである）は、アミンＨ－R^2（２０）（式中、R^2は、式（Ｉ）において定義されるとおりである）との反応によって式（１７）の化合物から直接的に形成され得る。反応は、スキーム９において上記の類似の反応について記載される条件下で実施され得る。

【０３３５】

スキーム１０

【化９１】



スキーム１０は、式（３）のある特定の化合物への合成経路を示す。式（１９）の化合物（式中、R^2は、式（Ｉ）において定義されるとおりであり且つキノリンへの結合点は炭素原子を介するものである）は、式（１８）の化合物を化合物Ｂ－R^2（２１）（式中、Ｂは、ボロン酸、ボロン酸エステル又はトリフルオロホウ酸塩であり、且つR^2は、式（Ｉ）において定義されるとおりである）と反応させることによって形成され得る。反応は、好適な溶媒（１，４－ジオキサンなど）中において、任意選択により水の存在下にて、室温から還流の範囲の温度で塩基（Na_2CO_3又はK_2CO_3など）の存在下にて好適なＰｄ－試薬（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2）により触媒され得る。

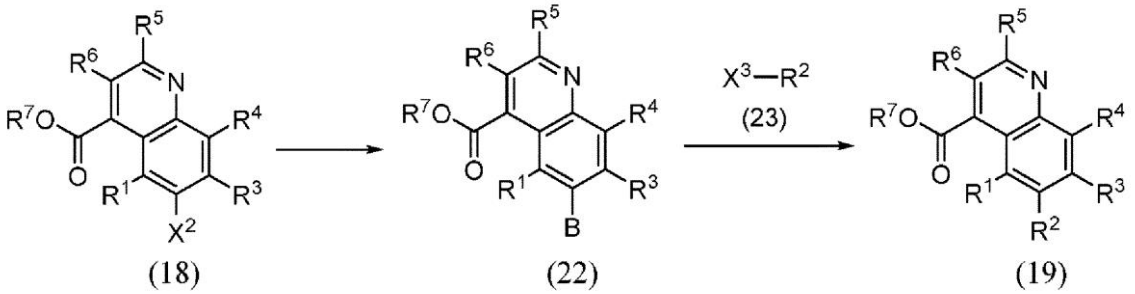
【０３３６】

式（３）の化合物は、スキーム９に記載される類似の反応について記載される条件下で式（１９）の化合物を反応させることによって形成され得る。或いは、式（３）の化合物（式中、R^2は、式（Ｉ）において定義されるとおりであり且つキノリンへの結合点は炭素原子を介するものである）は、化合物Ｂ－R^2（２１）（式中、Ｂは、ボロン酸、ボロン酸エステル又はトリフルオロホウ酸塩であり、且つR^2は、式（Ｉ）において定義されるとおりである）との反応によって式（１７）の化合物から直接的に形成され得る。反応は、スキーム１０における上記の類似の反応について記載される条件下で実施され得る。

【０３３７】

スキーム１１

【化９２】



スキーム１１は、式（１９）のある特定の化合物への合成経路を示す。式（２２）の化合物（式中、Ｂは、ボロン酸、ボロン酸エステル又はトリフルオロホウ酸塩である）は、式（１８）の化合物を、ビス－ボロン酸種（例えば、$Ｂ_2$（ＯＨ）$_4$（次二ホウ酸）又は$Ｂ_2$ｐｉｎ$_2$（４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン））と反応させることによって形成され得る。反応は、好適な溶媒（エタノール又は１，４－ジオキサンなど）中において、任意選択により水の存在下にて、室温から還流の範囲の温度で塩基（$Ｎａ_2ＣＯ_3$又は$Ｋ_2ＣＯ_3$など）の存在下にて好適なＰｄ－試薬（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$）により触媒され得る。

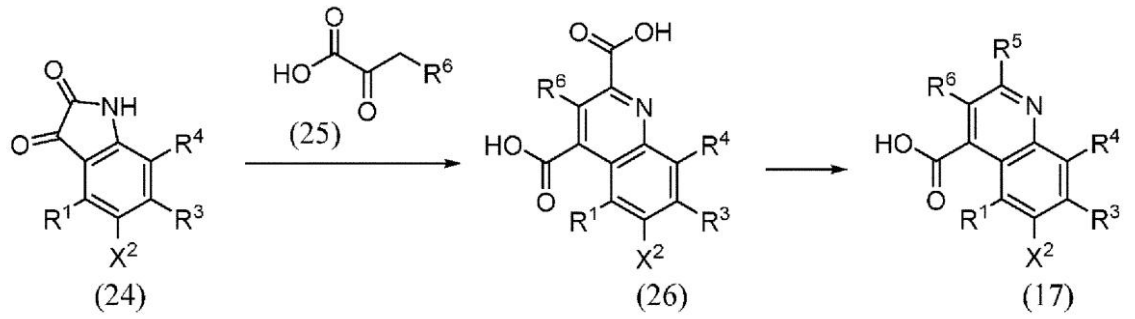
【０３３８】

式（１９）の化合物（式中、$Ｒ^2$は、式（Ｉ）において定義されるとおりであり且つキノリンへの結合点は炭素原子を介するものである）は、式（２２）の化合物を、式（２３）のアリールハライド又はアリールシュードハライド（式中、$Ｒ^2$は、式（Ｉ）において定義されるとおりであり且つ$Ｘ^3$は、炭素原子を介して$Ｒ^2$に結合される）と反応させることによって形成され得る。反応は、好適な溶媒（１，４－ジオキサンなど）中において、任意選択により水の存在下にて、室温から還流の範囲の温度で塩基（$Ｎａ_2ＣＯ_3$又は$Ｋ_2ＣＯ_3$など）の存在下にて好適なＰｄ－試薬（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$）により触媒され得る。

【０３３９】

スキーム１２

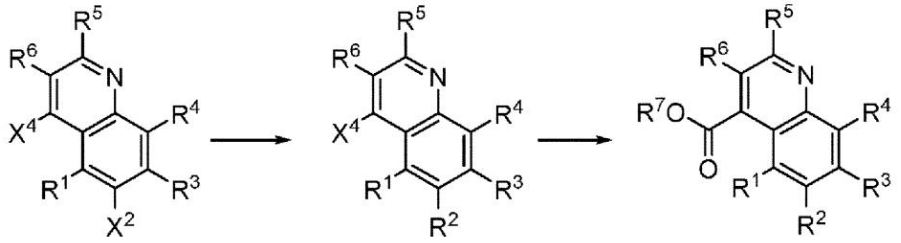
【化９３】



スキーム１２は、式（１７）のある特定の化合物への合成経路を示す。式（２６）の化合物は、マイクロ波反応器中の密封容器、又は密封チューブにおいて還流温度、又は典型的には１００℃～１６０℃の範囲の高温で水中の塩基（例えば、ＮａＯＨ）の存在下にて式（２４）の化合物を、式（２５）の２－ケトカルボン酸、又はその塩（例えば、ナトリウム塩）と反応させることによって形成され得る。式（１７）の化合物は、マイクロ波反応器中の密封容器、又は密封チューブにおいて典型的には１５０℃～２５０℃の範囲の高温でそのまま又は好適な溶媒（例えば、水）中において式（２６）の化合物を加熱することによって形成され得る。

【０３４０】

スキーム１３
【化９４】



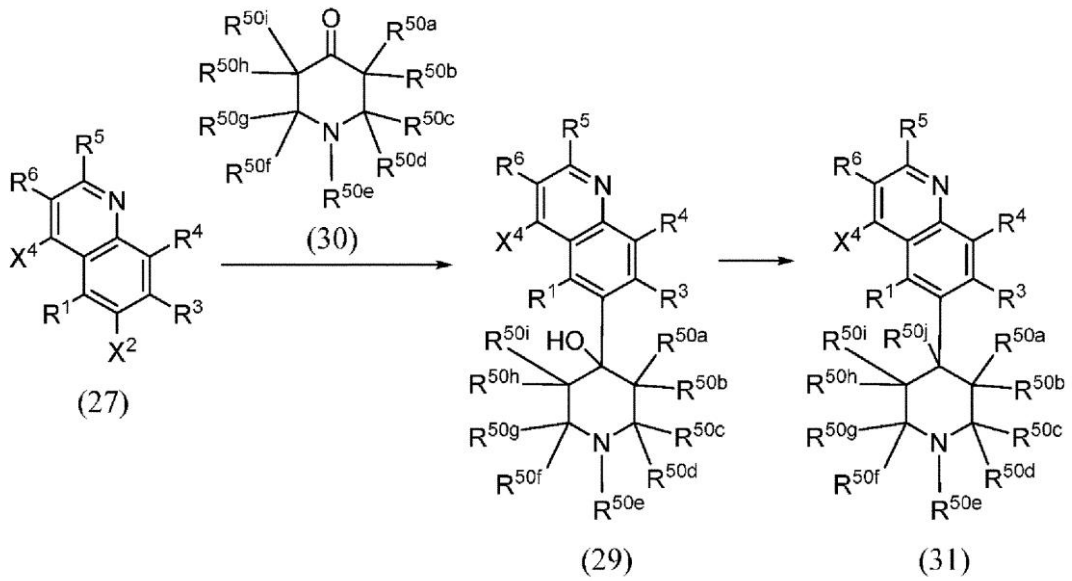
(27) (28) (19)

スキーム１３は、式（１９）のある特定の化合物への合成経路を示す。式（２８）の化合物（式中、R^2は、式（Ｉ）において定義されるとおりであり、且つキノリンへの結合点は窒素原子又は炭素原子を介するものである）は、スキーム９、１０及び１１に記載される類似の反応について記載される条件下で実施される合成方法論を使用して、式（２７）の化合物から形成され得る。

【０３４１】

式（１９）の化合物は、密封容器中において典型的には８０～１２０℃の範囲の温度で典型的には１０ａｔｍの圧力にて式（２８）の化合物を一酸化炭素（１～１０ａｔｍ）と反応させることによって形成され得る。反応は、好適な溶媒中の好適なアルコール（ＭｅＯＨ又はＥｔＯＨなど）の存在下で、又は溶媒としてのアルコールを使用して、塩基（例えば、ＴＥＡ）の存在下にて好適なＰｄ－試薬（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2）により触媒され得る。

【０３４２】
スキーム１４
【化９５】



(27) (30) (29) (31)

スキーム１４は、式（３１）のある特定の化合物への合成経路を示す。式（２９）の化合物（式中、R^{50}は、式（ＶＩＩＩ）において定義されるとおりである）は、有機金属試薬（例えば、ＢｕＬｉ）を使用する金属ハロゲン交換に続く式（３０）のケトンなどの求電子剤との反応によって式（２７）の化合物から形成され得る。反応は、典型的には－７８℃～室温の範囲の温度でＴＨＦなどの溶媒中において実施され得る。

【０３４３】

式（３１）の化合物（式中、R^{50j}はフッ素である）は、典型的には－２０℃～還流の範囲の温度でＤＣＭなどの溶媒中において式（２９）の化合物をフッ素化剤（例えば、ＤＡＳＴ）と反応させることによって形成され得る。

【０３４４】

式（３１）の化合物は、スキーム１３、１０及び１に記載されるものと同様の合成方法論を使用して式（ＶＩＩＩ）の化合物に変換され得る。

【０３４５】

（ｉ）本開示に記載される有機反応は当業者に知られる試験所基準に従って実施され；（ｉｉ）本開示に記載される反応のいくつかは、任意選択により、本明細書で計画されたものとは異なる順序で実施されてもよく；（ｉｉｉ）本開示における化合物のキラル異性体は、文献に記載され且つ当業者に知られるキラル分割剤を使用するか、又は文献に記載され且つ当業者に知られるキラルクロマトグラフィー法を使用するか、又は実施例においてさらに記載されるとおりの合成プロセスの任意の段階で分割されてもよく；（ｉｖ）追加の保護基及び／又は他の保護基は、任意選択により、上記の工程のいくつかにおいて必要とされてもよく；且つ（ｖ）したがって、脱保護工程は、任意選択により、文献に記載され且つ当業者に知られる方法を使用して実施されてもよいことが理解されるはずである。官能基の保護及び脱保護は、“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”３ｒｄ Ｅｄ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ及びＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｚ，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ（１９９９）において記載され、この出版物は参照により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【０３４６】

ＶＩＩＩ．実施例

以下の実験、手順、例、及び中間体の記載は、本開示の実施形態を例示することが意図され、決して限定を意図するものではない。本開示の他の化合物は、これらの実施例において示される方法を単独で又は当技術分野で一般的に知られる技術と組み合わせて使用して調製され得る。

【０３４７】

Ａ．一般的な条件

別途明記しない限り、

（ｉ）操作は、特に明記しない限り、室温（ｒｔ）、すなわち、１７～２５℃の範囲内、及びN_2などの不活性気体の雰囲気下で実行された；

（ｉｉ）反応がマイクロ波反応器の使用に関する場合、次のマイクロ波反応器の１つが使用された：Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ、Ｐｅｒｓｏｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｅｍｒｙｓ Ｏｐｔｉｍｉｚｅｒ、Ｐｅｒｓｏｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｓｍｉｔｈ Ｃｒｅａｔｏｒ、又はＣＥＭ Ｅｘｐｌｏｒｅｒ；

（ｉｉｉ）概して、反応工程の後、通常、質量分析計（ＬＣＭＣ）に接続された薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）及び／又は分析高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ又はＵＰＬＣ）が行われた。

（ｉｖ）必要な場合、有機溶液は、無水$MgSO_4$又はNa_2SO_4で乾燥されたか、又はＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）相分離器を使用することによって乾燥され、後処理手順は、従来の相分離手法を使用して実行された。

（ｖ）蒸発は、真空中又はＧｅｎｅｖａｃ ＨＴ－４／ＥＺ－２又はＢｉｏｔａｇｅ Ｖ１０中での回転蒸発によって実行された；

（ｖｉ）特に明記しない限り、フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Ｍｅｒｃｋ Ｓｉｌｉｃａ Ｇｅｌ（Ａｒｔ．９３８５）又はＢｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ カートリッジ（４０～６３μｍ シリカ、４～３３０ｇ）、Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）Ｓｆａｒ Ｓｉｌｉｃａ ＨＣ Ｄ カートリッジ（２０μｍ、１０～１００ｇ）、Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ ｐｕｒｉＦｌａｓｈ（商標）カートリッジ（２５μｍ、４～１２０ｇ）、Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ ｐｕｒｉＦｌａｓｈ（商標）カートリッジ（５０μｍ、２５～３３０ｇ

）、Ｇｒａｃｅ（商標）ＧｒａｃｅＲｅｓｏｌｖ（商標）Ｓｉｌｉｃａ Ｆｌａｓｈ カートリッジ（４～１２０ｇ）若しくはＡｇｅｌａ Ｆｌａｓｈ Ｃｏｌｕｍ Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ カートリッジ（８０～３３０ｇ）などのプレパックカートリッジのいずれかを使用する順相シリカ上、又は手動の又はＧｒａｃｅ Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ（登録商標）Ｘ２ Ｆｌａｓｈシステム又は同様のシステムを使用して自動化されたＡｇｅｌａ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｃ－１８、球状カートリッジ（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０～３３０ｇ）を使用する逆相シリカ上で実施された；

（ｖｉｉ）分取逆相ＨＰＬＣ及び分取逆相ＳＦＣはそれぞれ、実験の節に記載されるとおりの移動相の均一濃度又は勾配、及び下記のとおりの以下の方法の１つを使用して、ＭＳ及び／又はＵＶで作動される画分回収機器のいずれかを備えた標準的なＨＰＬＣ及びＳＦＣ機器を使用して実施された。

【０３４８】

ＨＰＬＣ分取方法：分取方法Ａ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／NH_4HCO_3（１０ｍＭ）の勾配を使用してＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ ＥｘＲＳカラム（５μｍ、１５０×３０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｂ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／NH_4HCO_3（１０ｍＭ）／NH_3（０．１％、ａｑ）緩衝系の勾配を使用してＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｃ１８ ＯＢＤカラム（５μｍ、１５０×３０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｃ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／ＦＡ（０．１％）の勾配を使用してＸＳｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム（５μｍ、１５０×３０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｄ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／ＦＡ（０．１％）の勾配を使用してＸＳｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｃ１８ ＯＢＤカラム（５μｍ、２５０×１９ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｅ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／ＭｅＣＮ／ＦＡ（９５／５／０．２）の勾配を使用してＫｒｏｍａｓｉｌ Ｃ８カラム（１０μｍ、２５０×２０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｆ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／ＦＡ（０．１％）の勾配を使用してＷａｔｅｒｓ（商標）Ｓｕｎｆｉｒｅ（商標）Ｃ１８ ＯＢＤカラム（５μｍ、１５０×３０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｇ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／ＭｅＣＮ／ＦＡ（９５／５／０．２）の勾配を使用してＫｒｏｍａｓｉｌ Ｃ８カラム（１０μｍ、２５０×５０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｈ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／ＭｅＣＮ／NH_3（９５／５／０．２）の勾配を使用してＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｃ１８カラム（１０μｍ、２５０×５０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｉ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／NH_4HCO_3（１０ｍＭ）の勾配を使用してＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｃ１８ ＯＢＤカラム（５μｍ、２５０×１９ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｎ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／ＭｅＣＮ／NH_3（９５／５／０．２）の勾配を使用してＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｃ１８カラム（１０μｍ、２５０×１９ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｏ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／NH_4HCO_3（１０ｍＭ）の勾配を使用してＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｃ１８カラム（５μｍ、２５０×１９ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｐ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／ＦＡ（０．１％）の勾配を使用してＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｓｈｉｅｌｄ Ｃ１８カラム（５μｍ、１５０×３０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｑ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／NH_3（０．２％、ｐＨ１０）緩衝系の勾配を使用してＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｃ１８ ＯＤＢカラム（５μｍ、１５０×１９ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｒ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／NH_4HCO_3（１０ｍＭ）の勾配を使用してＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｃ１８ ＯＢＤカラム（５μｍ、１５０×３０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｔ：化合物は、移動相としてH_2O中のＭｅＣＮ／NH_4CO_3（１０ｍ

Ｍ）／ＮＨ$_3$（０．１％、ａｑ）緩衝系の勾配を使用してＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｓｈｉｅｌｄ Ｃ１８カラム（５μｍ、１５０×３０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｕ：化合物は、移動相としてＨ$_2$Ｏ中のＭｅＣＮ／ＦＡ（０．１％）の勾配を使用してＸＳｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｆ－フェニルＯＢＤカラム（５μｍ、２５０×１９ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｖ：化合物は、移動相としてＨ$_2$Ｏ中のＭｅＣＮ／ＦＡ（０．１Ｍ）の勾配を使用してＷａｔｅｒｓ（商標）Ｓｕｎｆｉｒｅ（商標）Ｃ１８ ＯＢＤカラム（５μｍ、１５０×３０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；分取方法Ｘ：化合物は、移動相としてＨ２Ｏ中のＭｅＣＮ／ＦＡ（０．１％）の勾配を使用してＸＳｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ＯＢＤカラム（５μｍ、１５０×３０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＨＰＬＣによって精製された；

【０３４９】

ＳＦＣ分取方法：分取方法ＳＦＣ－Ａ：化合物は、移動相としてＣＯ$_2$中のＥｔＯＨ／ＦＡ（２０ｍＭ）を使用してＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ（登録商標）ＨＩＬＩＣカラム（５μｍ、２５０×３０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＳＦＣによって精製された；分取方法ＳＦＣ－Ｂ：化合物は、移動相としてＣＯ$_2$中のＭｅＯＨ／ＭｅＯＨ中の２Ｍ ＮＨ$_3$（９９．５／０．５）を使用してＤＡＩＣＥＬ ＤＣｐａｋ（登録商標）Ｐ４ＶＰ（５μｍ、２５０×２０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＳＦＣによって精製された；分取方法ＳＦＣ－Ｃ：化合物は、移動相としてＣＯ$_2$中のＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（ＮＨ$_3$ ５０ｍＭ）（９７／３）を使用してＷａｔｅｒｓ（商標）ＢＥＨ（５μｍ、２５０×３０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＳＦＣによって精製された；分取方法ＳＦＣ－Ｄ：化合物は、移動相としてＣＯ$_2$中のＥｔＯＨ／ＦＡ（２０ｍＭ）を使用してＷａｔｅｒｓ（商標）ＢＥＨ（５μｍ、３０×２５０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＳＦＣによって精製された；分取方法ＳＦＣ－Ｅ：化合物は、移動相としてＣＯ$_2$中のＭｅＯＨ／ＮＨ$_3$（２０ｍＭ）を使用してＷａｔｅｒｓ（商標）ＢＥＨ（５μｍ、２５０×３０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＳＦＣによって精製された；分取方法ＳＦＣ－Ｇ：化合物は、移動相としてＣＯ$_2$中のＭｅＯＨ／ＮＨ$_3$（２０ｍＭ）を使用してＷａｔｅｒｓ（商標）ＢＥＨ（３．５μｍ、１００×３ｍｍ ＩＤ）上での分取ＳＦＣによって精製された；分取方法ＳＦＣ－Ｈ：化合物は、移動相としてＣＯ$_2$中のＭｅＯＨ／ＮＨ$_3$（２０ｍＭ）を使用してＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ（登録商標）ＨＩＬＩＣカラム（５μｍ、２５０×３０ｍｍ ＩＤ）上での分取ＳＦＣによって精製された。

【０３５０】

適切な画分を回収し、合わせ、凍結乾燥させて、精製された化合物を得たか又は適切な画分を回収し、合わせ、減圧下で濃縮し、ＤＣＭ又はＥｔＯＡｃで抽出し、有機相を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で又は相分離器を使用することによって乾燥させ、続いて減圧下で濃縮して、精製された化合物を得た；

（ｖｉｉｉ）キラル分取クロマトグラフィーを、それぞれ標準的なＨＰＬＣ又はＳＦＣ機器上でのＨＰＬＣ又はＳＦＣを使用し、且つ実験の節に記載されるとおりの移動相で実行された均一濃度又は勾配のいずれかを使用して実行した；

（ｘ）収量は、存在する場合、必ずしも達成可能な最大値ではなく、必要に応じて、より多量の反応生成物が必要とされた場合には反応を繰り返した；

（ｘｉ）特定の化合物が酸付加塩、例えば一塩酸塩又は二塩酸塩として得られた場合、塩の化学量論は、化合物中の塩基性基の数及び性質に基づき、塩の厳密な化学量論は、概して、例えば元素分析データによっては決定されなかった；

（ｘｉｉ）一般に、式（Ｉ）の最終生成物の構造は、核磁気共鳴（ＮＭＲ）及び／又は質量スペクトル技術によって確認された；プロトンＮＭＲ化学シフト値は、それぞれ３００、４００、５００及び６００ＭＨｚの^{1}Ｈ振動数で作動するＢｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ＩＩＩ ３００、４００、５００及び６００分光計を使用してデルタスケール上で測定された。実験は通常２５℃で記録された。化学シフトは、内部標準としての溶媒によりｐｐｍ単位で与えられる。ＮＨ及びＯＨプロトンなどのヘテロ原子上のプロトンは、ＮＭＲで検出されたときのみ報告されるため、記載がない場合がある。ある特定の例において、プロトンは、溶媒ピークによってマスクされ得るか又は部分的にマスクされ得るため、記載

がなく、報告されないか又は溶媒との複数の重複として報告されることになる。以下の略称が使用されている（及びその派生語、例えば、ｄｄ、二重線の二重線など）：ｓ、一重線；ｄ、二重線；ｔ、三重線；ｑ、四重線；ｍ、多重線；ｂｒ、ブロード；ｑｎ、五重線；ｐ、五重線。いくつかの場合、式（Ｉ）の最終生成物の構造は、ＮＭＲ－スペクトルにおいて回転異性体として出現する可能性があり、その場合、主要な回転異性体のピークのみが報告される。エレクトロスプレー質量スペクトルデータは、正イオンデータ及び負イオンデータの両方を取得するＷａｔｅｒｓシングル四重極質量分析計又は同様の装置に接続されたＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣを使用して取得され、一般に親構造に関連するイオンのみが報告される；高分解能のエレクトロスプレー質量スペクトルデータは、正イオンデータ及び負イオンデータを取得するＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣに接続されたＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＸＥＶＯ　ｑＴｏＦ質量分析計又は同様の装置を使用して取得され、一般に親構造に関連するイオンのみが報告される。

（ｘｉｉｉ）中間体は、必ずしも完全に精製されなかったが、それらの構造及び純度は、ＴＬＣ、分析ＨＰＬＣ／ＵＰＬＣ、並びに／又はＮＭＲ分析及び／若しくは質量分析法により評価された；

（ｘｉｖ）別途明記しない限り、不斉炭素及び／又は硫黄原子を含有する化合物は、分割されなかった；

（ｘｖ）一般に、実施例及び中間体化合物は、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ製のＣｈｅｍＤｒａｗ　Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌバージョン１９．０．０．２２を使用して命名される。ＣｈｅｍＤｒａｗ　Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌバージョン１９．０．０．２２は、立体化学に関するカーン・インゴールド・プレローグ（ＣＩＰ）順位則を使用して化学構造の名称を生成し、化学名を生成するとき、ＩＵＰＡＣ規則に可能な限り忠実に従う。立体異性体は、名称において引用される立体表示記号が互いに異なり、ＣＩＰ規則に従って割り当てられる。

【０３５１】

ＣｈｅｍＤｒａｗは、任意選択により、「＆」及び「ｏｒ」などの立体中心の図画描写における標識を使用して、構造中に存在する立体化学中心の配置を記載する。一般に、立体中心で標識「＆」を含有する実施例及び中間体の化学構造は、当該立体中心でのそのような実施例又は中間体の配置が、（Ｒ）及び（Ｓ）の両方の混合物であることを意味し；標識「ｏｒ」は、当該立体中心でのそのような実施例又は中間体の配置が（Ｓ）又は（Ｒ）のいずれかであることを意味する。絶対立体中心、未指定の立体中心、「＆」立体中心及び「ｏｒ」立体中心は全て、単一の構造で存在し得る。

【０３５２】

一般に、立体中心の全てが「＆」として指定される場合の実施例及び中間体の構造に関して、構造は、「ｒａｃ－」接頭辞とともに命名される。立体中心の全てが「ｏｒ」として指定される場合の実施例及び中間体の構造に関して、構造は、「ｒｅｌ－」接頭辞とともに命名される。

【０３５３】

一般に、実施例及び中間体化合物は、表示記号（ＲＳ）及び（ＳＲ）を使用して、一部のみが「＆」として指定される複数のキラル中心を有する化学構造に関して一般的な「＆」中心を表示するように命名される。表示記号（Ｒ＊）及び（Ｓ＊）を使用して、一部のみが「ｏｒ」として指定される複数のキラル中心を有する化学構造に関して一般的な「ｏｒ」中心を表示する。

【０３５４】

一般に、表示記号（ｒ）及び（ｓ）を使用して、実施例及び中間体の構造におけるいずれかの擬不斉中心の絶対配置を記載する。

【０３５５】

一般に、標識「異性体１」は、所与のキラルＨＰＬＣカラム上で最初に溶出された異性体に対応し、「異性体２」は、所与のキラルＨＰＬＣカラム上で２番目に溶出された異性体に対応し、未知の絶対配置を有する１つ以上の立体中心を含有する２つの異性体を識別

するために使用される。
（ｘｖｉ）反応が脱気されているか又はパージされていることを指す場合、これは、例えば、反応溶媒を窒素の一定の流速で好適な期間（例えば、５～１０分）パージすることによって実施され得る
（ｘｖｉｉ）上記のものに加えて、以下の略称が使用されている：
【０３５６】
【表１】

α2AP	α2-抗プラスミン	MeI	ヨードメタン
Ala	アラニン	MeOH	メタノール
AMC	7-アミノ-4-メチルクマリン	min	分
aq	水性	mL	ミリリットル
atm	雰囲気	MS	質量分析
BMI	肥満度指数	MTBE	*tert*-ブチルメチルエーテル
Boc_2O	二炭酸ジ-*tert*-ブチル	MW	分子量
BSA	ウシ血清アルブミン	*m/z*	質量分析ピーク
n-BuLi	*n*-ブチルリチウム	NAFLD	非アルコール性脂肪性肝疾患
tert-BuOH	2-メチルプロパン-2-オール	NASH	非アルコール性脂肪性肝炎
C	摂氏	NBS	*N*-ブロモスクシンイミド
Chaps	(3-((3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ)-1-プロパンスルホナート)	NCS	*N*-クロロスクシンイミド
CL_{int}	固有クリアランス	NHS	*N*-ヒドロキシスクシンイミド
conc	濃縮	Ni	ニッケル
m-CPBA	3-クロロ過安息香酸	$NiBr_2O(CH_2CH_2OCH_3)_2$	臭化ニッケル(II) 2-メトキシエチルエーテル錯体
CPhos	2'-(ジシクロヘキシルホスファニル)-*N2,N2,N6,N6*-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-2,6-ジアミン	NMP	*N*-メチル-2-ピロリドン
CPME	シクロペンチルメチルエーテル	NMR	核磁気共鳴
CR	濃度反応	NV	無効
DA	ダルトン	OTf	トリフルオロメタンスルホナート
DAST	ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド	P_{app}	見かけの透過係数
DavePhos	2'-(ジシクロヘキシルホスファニル)-*N,N*-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-アミン	PBS	リン酸緩衝食塩水
DCM	ジクロロメタン	PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
DEA	ジエチルアミン	Pd 触媒 [CAS: 1810068-35-9]	メタンスルホナト(2-ビス(3,5-ジ(トリフルオロメチル)フェニルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',6'-ビス(ジメチルアミノ)-1,1'-ビフェニル)(2'-メチルアミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)
DIPEA	*N*-エチル-*N*-イソプロピル-プロパン-2-アミン	$Pd(dba)_2$	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	$Pd_2(dba)_3$	(トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)
DMF	*N,N*-ジメチルホルムアミド	$Pd(dppf)Cl_2$・DCM	ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)錯体 (1:1)
DMPU	*N,N'*-ジメチルプロピレン尿素	$Pd(dtbpf)Cl_2$	1,1'-ビス(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-フェロセンパラジウムジクロリド

【０３５７】

【表２】

DMSO	ジメチルスルホキシド	$Pd(OAc)_2$	酢酸パラジウム (II)
DPP4	ジペプチジルペプチダーゼ 4	PK	薬物動態
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	PPAR	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
EDC	3-(エチリミノメチレンアミノ)-*N,N*-ジメチル-プロパン-1-アミン; 塩酸塩	PREP	プロリルエンドペプチダーゼ
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	Pro	プロリン
%ee	鏡像体過剰率	rHep	ラット肝細胞
EPhos Pd G4	CAS No 2132978-44-8	rpm	毎分回転数
ESI	エレクトロスプレーイオン化	rt	室温
EtOAc	酢酸エチル	RU	反応単位
EtOH	エタノール	RuPhos	ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン
Et_2Zn	ジエチル亜鉛	RuPhos Pd G2	クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) [CAS 番号 1375325-68-0]
FA	ギ酸	RuPhos Pd G3	ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン (2'-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)((メチルスルホニル)オキシ)パラジウム [CAS No1445085-77-7]
FAC	最終アッセイ濃度	RuPhos Pd G4	ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン (2'-(メチルアミノ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)((メチルスルホニル)オキシ)パラジウム [CAS 番号 1599466-85-9]
FAP	プロリルエンドペプチダーゼ線維芽細胞活性化タンパク質	sat	飽和
FGF21	線維芽細胞増殖因子 21	SD	標準偏差
g	グラム	SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
GLP1	グルカゴン様ペプチド-1 受容体	SGLT2	ナトリウム-グルコース輸送タンパク質 2
gly	グリシン	SPhos	ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン
h	時間	SPhos Pd G3	(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) メタンスルホナート [CAS No 1445085-82-4]
HATU	(1-[ビス(ジメチルアミノ)-メチレン]-1*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	TBTU	2-(1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロ-ボラート
hDPP7	ヒトジペプチジルペプチダーゼ VII	TCEP	トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン塩酸塩

【０３５８】

【表３】

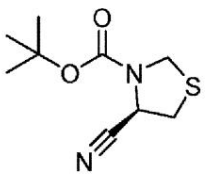
hDPP8	ヒトジペプチジルペプチダーゼ VIII	TEA	トリエチルアミン
hDPP9	ヒトジペプチジルペプチダーゼ IX	TFA	トリフルオロ酢酸
HEPES	(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸)	TFAA	トリフルオロ酢酸無水物
hFAP	ヒトプロリルエンドペプチダーゼ線維芽細胞活性化タンパク質	THF	テトラヒドロフラン
HFIP	1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール	TLC	薄層クロマトグラフィー
HIS	ヒスチジン	T3P	プロパンホスホン酸無水物
HLM	ヒト肝ミクロソーム	トリホスゲン	炭酸ビス(トリクロロメチル)
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール; 水和物	Tris HCl	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメンタン塩酸塩
HOMA-IR	インスリン抵抗性の恒常性モデル評価	Triton X-100	*t*-オクチルフェノキシポリエトキシエタノール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	TsOH	*p*-トルエンスルホン酸
HRMS	高分解能質量分析	µL	マイクロリットル
IC_{50}	半数阻害濃度	UPLC	超高速液体クロマトグラフィー
ID	内径	UV	紫外線
IPA	プロパン-2-オール	v/v	体積当たりの体積
KOtBu	カリウム: *tert*-ブトキシド	XantPhos	(9,9-ジメチル-9*H*-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン)
LC	液体クロマトグラフィー	XantPhos Pd G4	[CAS No 1621274-19-8]
M	モル濃度	XPhos	ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン
MeCN	アセトニトリル	XPhos-Pd-G2	クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)-]パラジウム(II), X-Phos アミノビフェニルパラジウムクロリドプレ触媒 [CAS No 1310584-14-5]
		XPhos Pd G3	(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) メタンスルホナート [CAS 番号 1445085-55-1]

【０３５９】

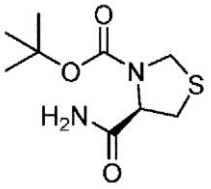
Ｂ．中間体化合物

中間体１：（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

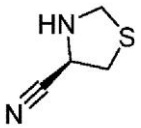
【化９６】



【０３６０】
工程ａ）（Ｒ）－４－カルバモイルチアゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化９７】

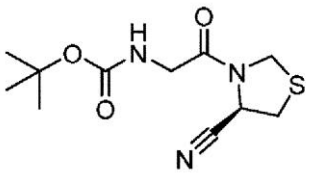


Boc_2O（１８．６ｍＬ、８０．２ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１７０ｍＬ）中の（Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）チアゾリジン－４－カルボン酸（１７．０ｇ、７２．９ｍｍｏｌ）及びピリジン（７．０７ｍＬ、８７．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。次に、NH_3（ａｑ、２５％、６ｍＬ）の溶液を滴下して加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、相を分離し、有機相を飽和ＮａＣｌで洗浄し、乾燥させ、シリカゲルのパッドに通して濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄し、蒸発させて、無色油として粗製の標題の化合物（１６．９ｇ、１００％）を得て、これを次の工程において直接的に使用した。
【０３６１】
工程ｂ）（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中の溶液としてのＴＦＡＡ（１２．４ｍＬ、８７．５ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）中の粗製の（Ｒ）－４－カルバモイルチアゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６．９ｇ、７２．９ｍｍｏｌ）及びピリジン（１４．７ｍＬ、１８２ｍｍｏｌ）の溶液に室温で加えた。混合物を室温で４時間撹拌し、続いてＥｔＯＡｃで希釈し、ａｑ．ＨＣｌ（１Ｍ）、及び飽和$NaHCO_3$で洗浄した。有機相を乾燥させ、シリカゲルのパッドに通して濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄し、蒸発させて、淡黄色油を得て、これを静置して固体化させた。粗製の固体材料を、ヘプタン：ＥｔＯＡｃ（４：１、５０ｍＬ）中で懸濁させ、室温で一晩撹拌した。固体を濾別し、ヘプタン：ＥｔＯＡｃ（４：１）で洗浄し、乾燥させて、無色固体として標題の化合物（１２．０ｇ、８３％）を得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ５．２０－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．１８（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）．
【０３６２】
中間体２：（Ｒ）－チアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩
【化９８】



ＭｅＯＨ（１４０ｍＬ）中のａｑＨＣｌ（１２Ｍ、１１ｍＬ）の溶液を、ＭｅＯＨ（１４０ｍＬ）中の（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１（６．０ｇ、２８ｍｍｏｌ）の溶液に室温でゆっくりと加えた。透明な無色の溶液を室温で２時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、無色固体として標題の化合物（４．２２ｇ、１００％）を得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ４．９０（ｄｄ，１Ｈ），４．３５－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．２４（ｍ，２Ｈ）．
【０３６３】
中間体３：（Ｒ）－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化９９】

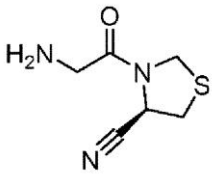


ＤＩＰＥＡ（１９．６ｍＬ、１１２ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１２０ｍＬ）中の（Ｒ）－チアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体２（４．２２ｇ、２８ｍｍｏｌ）、（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシン（６．１３ｇ、３５．０ ｍｍｏｌ）及びＴ３Ｐ（４１．６ｍＬ、７０．０ｍｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中の５０％溶液）の懸濁液に加えた。混合物を６０℃で４時間加熱した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$で逐次的に洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカゲルのパッドに通して濾過し、ヘプタン：ＥｔＯＡｃ（１：１）で洗浄し、蒸発させて、油を得て、これをヘプタン：ＤＣＭでトリチュレートして、ほぼ無色の固体として標題の化合物（７．６０ｇ、１００％）を得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ５．３６－５．２５（ｍ，２Ｈ），４．５９－４．５２（ｍ，２Ｈ），４．１４－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｄ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．

【０３６４】

中間体４：（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩

【化１００】

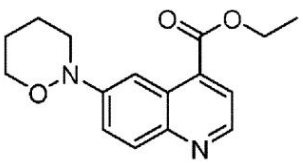


ＭｅＯＨ（１４０ｍＬ）中のａｑＨＣｌ（１２Ｍ、５．６ｍＬ）の溶液を、ＭｅＯＨ（１４０ｍＬ）中の（Ｒ）－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３（７．６０ｇ、２８．０ｍｍｏｌ）の溶液にゆっくりと加え、続いて溶液を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させて、無色固体として標題の化合物（５．８０ｇ、１００％）を得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ５．３４（ｔ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．６２（ｄ，１Ｈ），４．１１－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３６（ｍ，２Ｈ）．

【０３６５】

中間体５：６－（１，２－オキサジナン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化１０１】



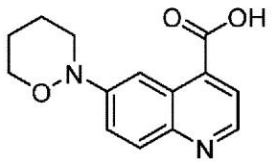
１，２－オキサジナン塩酸塩（３７ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（５６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１９５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$ｄｂａ$_3$（９．０ｍｇ、１０μｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（９．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。フラスコを密封し、Ｎ$_2$（ｇ）でパージし、混合物を９０℃で一晩加熱した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の２０～５０％ ＥｔＯＡｃ）により

精製して、黄色油として標題の化合物（５０ｍｇ、８７％）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋２８７．２。

【０３６６】

中間体６：６－（１，２－オキサジナン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１０２】

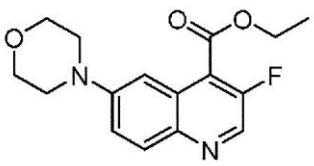


ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、０．５２ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の６－（１，２－オキサジナン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体５（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を室温で３時間撹拌し、続いてａｑＨＣｌ（１Ｍ）で中和し、蒸発させて、黄色～赤色の半固体として標題の化合物（４５ｍｇ、１００％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）、［Ｍ＋Ｈ］＋２５９．１。

【０３６７】

中間体７：３－フルオロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸エチル

【化１０３】

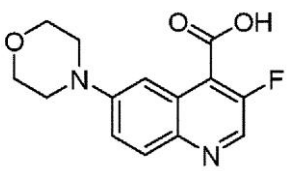


モルホリン（７０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（２ｍＬ）中の６－クロロ－３－フルオロキノリン－４－カルボン酸エチル（１０１ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．３９１ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、Pd_2dba_3（１８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。フラスコを密封し、N_2（ｇ）でパージし、混合物を９０℃で１時間加熱した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色の半固体として標題の化合物（１２２ｍｇ、１００％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋３０５．２。

【０３６８】

中間体８：３－フルオロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸

【化１０４】

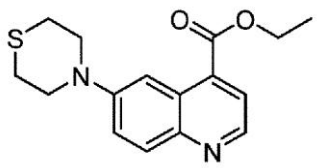


ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、１．２５ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（６ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の３－フルオロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸エチル中間体７（１９０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で中和し、蒸発させて、赤色～黄色の半固体として標題の化合物（１７２ｍｇ、１００％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋２７７．３。

【０３６９】

中間体９：６－チオモルホリノキノリン－４－カルボン酸エチル

【化１０５】

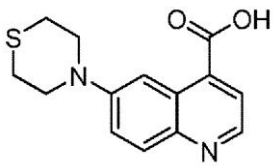


チオモルホリン（４１ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（５６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．１３０ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、Pd_2dba_3（９．２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（９．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。フラスコを密封し、N_2（ｇ）でパージし、混合物を９０℃で一晩加熱した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３×）で洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の２０～５０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色油として標題の化合物（５５ｍｇ、９１％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０３．２。

【０３７０】

中間体１０：６－チオモルホリノキノリン－４－カルボン酸

【化１０６】

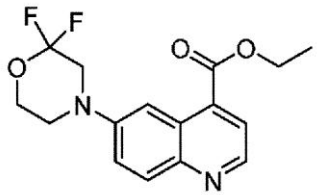


ＬｉＯＨ（２２ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の６－チオモルホリノキノリン－４－カルボン酸エチル中間体９（５５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、続いてａｑＨＣｌ（１Ｍ）で中和した。溶媒を減圧下で蒸発させて、黄色～赤色の半固体として標題の化合物（５０ｍｇ、１００％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７５．１。

【０３７１】

中間体１１：６－（２，２－ジフルオロモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル

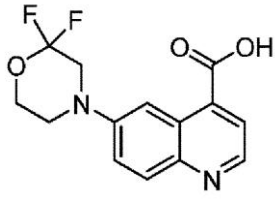
【化１０７】



２，２－ジフルオロモルホリン塩酸塩（７２ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１．５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（８４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．２９３ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、Pd_2dba_3（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。フラスコを密封し、N_2（ｇ）でパージし、混合物を９０℃で一晩加熱した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン：ＥｔＯＡｃ　１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（８５ｍｇ、８８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２３．４。

【０３７２】

中間体１２：６－（２，２－ジフルオロモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸
【化１０８】



ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、０．５ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の６－（２，２－ジフルオロモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１１（８０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、続いてａｑＨＣｌ（１Ｍ）で中和した。溶媒を減圧下で蒸発させて、黄色固体として標題の化合物（７３ｍｇ、１００％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２９５．３。
【０３７３】
中間体１３：６－（２，２，６，６－テトラフルオロモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル
【化１０９】



２，２，６，６－テトラフルオロモルホリン（６４ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（５６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．１９５ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、Pd_2dba_3（９．２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（９．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。フラスコを密封し、N_2（ｇ）でパージし、混合物を９０℃で一晩加熱した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の２０～５０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ほぼ無色の固体として標題の化合物（６０ｍｇ、８４％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５９．２。
【０３７４】
中間体１４：６－（２，２，６，６－テトラフルオロモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸
【化１１０】



ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、０．５ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の６－（２，２，６，６－テトラフルオロモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１３（６０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を室温で３時間撹拌し、続いてａｑＨＣｌ（１Ｍ）で中和した。溶媒を減圧下で蒸発させて、淡黄色固体として標題の化合物（５５ｍｇ、９９％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ

＋Ｈ］＋３３１．１。

【０３７５】

中間体１５：６－（２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化１１１】

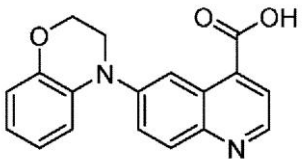


３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン（５４ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（５６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．１３０ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。フラスコを密封し、N_2（ｇ）でパージし、混合物を９０℃で一晩加熱した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の２０～５０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色の半固体として標題の化合物（５３ｍｇ、７９％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋３３５．２。

【０３７６】

中間体１６：６－（２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１１２】

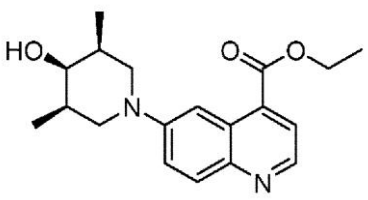


ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、０．５ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の６－（２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１５（５３ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、続いてａｑＨＣｌ（１Ｍ）で中和した。溶媒を減圧下で蒸発させて、黄色～赤色の半固体として標題の化合物（４９ｍｇ、１００％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋３０７．２。

【０３７７】

中間体１７：６－（（３Ｓ，４ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化１１３】



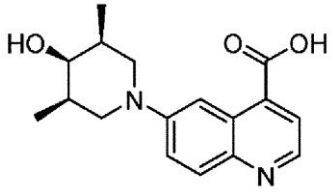
（３Ｒ，４ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペリジン－４－オール塩酸塩（５０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（５６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．１９５ｇ、０．６０ｍ

ｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（９．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。フラスコを密封し、N_2（ｇ）でパージし、９０℃で一晩加熱した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の２０～５０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色の半固体として標題の化合物（２０ｍｇ、３０％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２９．２。

【０３７８】

中間体１８：６－（（３Ｓ，４ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１１４】

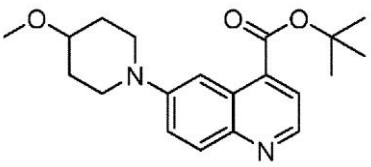


ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、０．１８ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の６－（（３Ｓ，４ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１７（２０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をａｑＨＣｌ（１Ｍ）で中和し、蒸発させて、黄色～赤色の半固体として標題の化合物（１８ｍｇ、９８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０１．２。

【０３７９】

中間体１９：６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１１５】

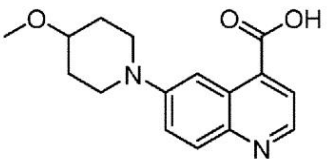


４－メトキシピペリジン（１７９ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（国際公開第２０１９／１５４８８６号パンフレット）（４００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（８４６ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１２４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（１１９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）にN_2（ｇ）下にて１５℃で加えた。得られた混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ）中で溶解させ、水（７５ｍＬ）及び飽和塩水（７５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（３００ｍｇ、６８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４３．１。

【０３８０】

中間体２０：６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１１６】

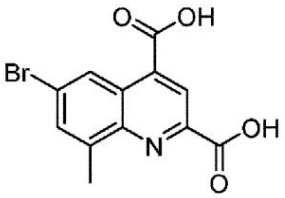


ＨＣｌ（０．０２５ｍＬ、１，４－ジオキサン中の４Ｍ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１９（２８０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）に大気下にて２０℃で加えた。得られた混合物を２０℃で２０時間撹拌した。沈殿物を濾過により回収し、１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（２００ｍｇ、８５％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．１。

【０３８１】

中間体２１：６－ブロモ－８－メチルキノリン－２，４－ジカルボン酸

【化１１７】

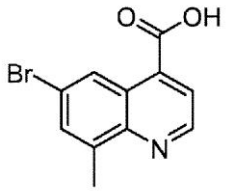


５－ブロモ－７－メチルインドリン－２，３－ジオン（５００ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）を、マイクロ波チューブにおいてａｑ　ＮａＯＨ（２０％、１０ｍＬ）中の２－オキソプロパン酸ナトリウム（２７５ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。チューブを密封し、マイクロ波反応器において１１０℃で１時間加熱し、続いて室温まで冷却した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）によりｐＨ２に酸性化した。沈殿物を濾過により回収し、水（１００ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（５５０ｍｇ、８５％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０９．９。

【０３８２】

中間体２２：６－ブロモ－８－メチルキノリン－４－カルボン酸

【化１１８】

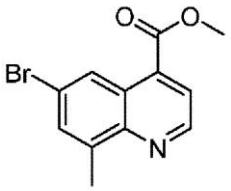


６－ブロモ－８－メチルキノリン－２，４－ジカルボン酸中間体２１（４３０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を、鋼製の反応器において水（１５ｍＬ）中で溶解させた。反応器を密封し、油浴中において１９０℃で６時間加熱し、続いて室温まで冷却した。沈殿物を濾過により回収し、水（１００ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（２３３ｍｇ、６３％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６５．９。

【０３８３】

中間体２３：６－ブロモ－８－メチルキノリン－４－カルボン酸メチル

【化１１９】

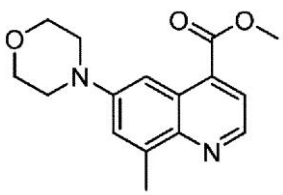


ＳＯＣｌ$_2$（０．０８２ｍＬ、１．１３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－８－メチルキノリン－４－カルボン酸中間体２２（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）に大気下にて１５℃でゆっくりと加えた。得られた混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）中で溶解させ、水（５０ｍＬ）及び飽和塩水（５０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、４０：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２５０ｍｇ、７９％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７９．９。

【０３８４】

中間体２４：８－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸メチル

【化１２０】

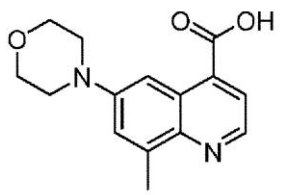


モルホリン（３１１ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモ－８－メチルキノリン－４－カルボン酸メチル中間体２３（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（４６５ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（８２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の混合物にＮ$_2$（ｇ）下にて２０℃で加えた。得られた混合物を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）及び飽和塩水（５０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１９０ｍｇ、９３％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．０。

【０３８５】

中間体２５：８－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸

【化１２１】



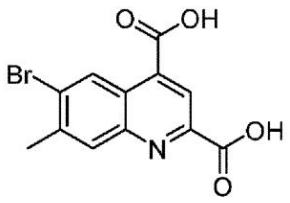
水（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（１２６ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）中の８－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸メチル中間体２４（１８０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２０℃で加えた。得られた混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ５に酸性化した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）及び飽和塩水（５０ｍＬ）

で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、赤色固体として標題化合物（１５０ｍｇ、８８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７３．０。

【０３８６】

中間体２６：６－ブロモ－７－メチルキノリン－２，４－ジカルボン酸

【化１２２】

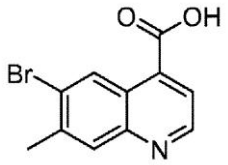


５－ブロモ－６－メチルインドリン－２，３－ジオン（８００ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）を、マイクロ波反応器チューブにおいてａｑ　ＮａＯＨ（２０％、１５ｍＬ）中の２－オキソプロパン酸ナトリウム（４４０ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）に加えた。チューブを密封し、マイクロ波反応器において１１０℃で１時間加熱し、続いて室温まで冷却した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）によりｐＨ２に酸性化した。沈殿物を濾過により回収し、水（５０ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、褐色固体として標題の化合物（５４０ｍｇ、５２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０９．９。

【０３８７】

中間体２７：６－ブロモ－７－メチルキノリン－４－カルボン酸

【化１２３】

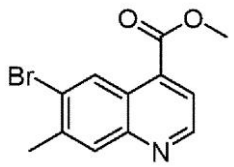


６－ブロモ－７－メチルキノリン－２，４－ジカルボン酸中間体２６（４００ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を、鋼製の反応器において水（１０ｍＬ）中で溶解させた。反応器を密封し、油浴中において１９０℃で６時間加熱し、続いて室温まで冷却した。沈殿物を濾過により回収し、水（１２５ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させて、暗色固体として標題の化合物（２００ｍｇ、５８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６５．９。

【０３８８】

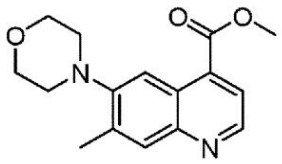
中間体２８：６－ブロモ－７－メチルキノリン－４－カルボン酸メチル

【化１２４】

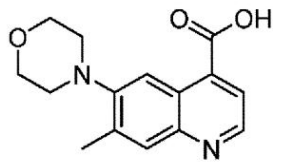


$SOCl_2$（０．３４ｍＬ、４．７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－メチルキノリン－４－カルボン酸中間体２７（２５０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）に大気下にて１５℃でゆっくりと加えた。得られた混合物を６０℃で２時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭ（７５ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）及び飽和塩水（２０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、４０：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２１５ｍｇ、８２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７９

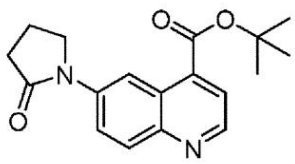
．９。
【０３８９】
中間体２９：７－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸メチル
【化１２５】



モルホリン（１１２ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－メチルキノリン－４－カルボン酸メチル中間体２８（１８０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（７３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４１９ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）にN_2（ｇ）下にて１５℃で加えた。得られた混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を濾紙に通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和塩水（２５ｍＬ）及び（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１３８ｍｇ、７５％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．０。
【０３９０】
中間体３０　７－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸
【化１２６】



水（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（１１２ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）中の７－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸メチル中間体２９（１６０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にN_2（ｇ）下にて１６℃で加えた。得られた混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ５に調整した。反応混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中で溶解させ、飽和塩水（２５ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、黄色固体として標題化合物（１２０ｍｇ、７９％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７３．０。
【０３９１】
中間体３１：６－（２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化１２７】



ピロリジン－２－オン（５７ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２５４ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（

４４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）に１５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、２：１）により精製して、ベージュ色油として標題の化合物（１６０ｍｇ、９９％）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１３．１５。

【０３９２】

中間体３２：６－（２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１２８】

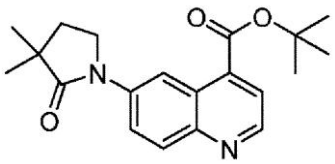


ＴＦＡ（５ｍＬ、６５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－（２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３１（１４０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２７℃で加えた。得られた溶液を２７℃で７時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、黄色固体として標題の化合物（１１５ｍｇ、１００％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５７．０。

【０３９３】

中間体３３：６－（３，３－ジメチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１２９】

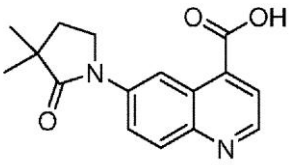


３，３－ジメチルピロリジン－２－オン（１３２ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６３４ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（９３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物にN_2（ｇ）下にて２０℃で加えた。得られた混合物を１００℃で３時間加熱した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（２５ｍＬ）及び飽和塩水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２２０ｍｇ、６６％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４１．０。

【０３９４】

中間体３４：６－（３，３－ジメチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１３０】



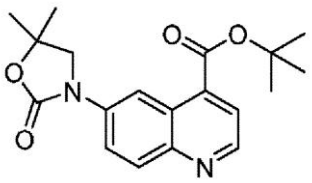
ＴＦＡ（２ｍＬ、２６ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６－（３，３－ジメチル－

２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３３（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）に大気下にて２０℃で加えた。得られた混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中で再溶解させ、水（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１２０ｍｇ、７２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８５．０。

【０３９５】

中間体３５：６－（５，５－ジメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１３１】

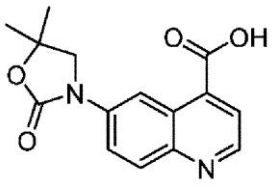


５，５－ジメチルオキサゾリジン－２－オン（１３４ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６３４ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（９３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物にN_2（ｇ）下にて２０℃で加えた。得られた混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で再溶解させ、水（２０ｍＬ）及び飽和塩水（２０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：５）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２４０ｍｇ、７２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４３．１。

【０３９６】

中間体３６：６－（５，５－ジメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１３２】

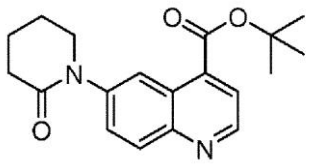


ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中の４Ｍ）（１０ｍＬ）を、６－（５，５－ジメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３５（２２０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）に大気下にて２０℃で加えた。得られた混合物を４０℃で６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で再溶解させ、水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色固体として標題の化合物（１５０ｍｇ、８２％）を得たＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．０。

【０３９７】

中間体３７：６－（２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１３３】

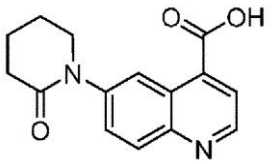


ピペリジン－２－オン（５７５ｍｇ、５．８０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９４５ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）に１５℃で加えた、得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で１５時間撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、４：１）により精製して、褐色固体として標題の化合物（１３２ｍｇ、２８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２７．２。

【０３９８】

中間体３８：６－（２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１３４】



ＴＦＡ（０．１１ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の６－（２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３７（１２０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた溶液を２５℃で６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、褐色固体として標題の化合物（１３０ｍｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７１．１５．

【０３９９】

中間体３９：６－（３，３－ジメチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１３５】

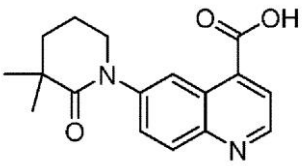


３，３－ジメチルピペリジン－２－オン（８２５ｍｇ、６．４９ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７９３ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物にN_2（ｇ）下で加えた。得られた懸濁液を１００℃で２４時間撹拌した。反応混合物をシリカに通して濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、褐色固体として標題の化合物（８０ｍｇ、１４％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５５．２。

【０４００】

中間体４０：６－（３，３－ジメチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１３６】

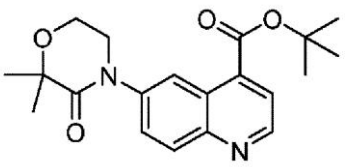


ＴＦＡ（０．０６１ｍＬ、０．７９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の６－（３，３－ジメチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３９（７０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた溶液を２５℃で６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、褐色固体として標題の化合物（６０ｍｇ、１００％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２９９．１５。

【０４０１】

中間体４１：６－（２，２－ジメチル－３－オキソモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１３７】

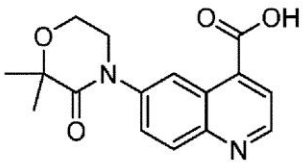


２，２－ジメチルモルホリン－３－オン（１２２ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９１ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６１６ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びＣＰｈｏｓ（８２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加えた。得られた懸濁液を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、塩水（２×６０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：２）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２９９ｍｇ、８９％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５７．２。

【０４０２】

中間体４２：６－（２，２－ジメチル－３－オキソモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化１３８】

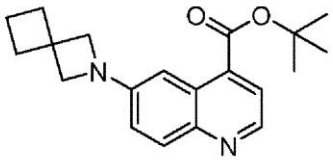


ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中の４Ｍ、１０ｍＬ）を、６－（５，５－ジメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体４１（２８９ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）に大気下にて２０℃で加えた。得られた混合物を４０℃で１２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、黄褐色固体として標題の化合物（３１５ｍｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０１．１。

【０４０３】

中間体４３：６－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１３９】

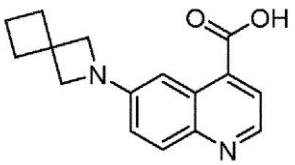


２－アザスピロ［３．３］ヘプタン塩酸塩（３４７ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．６９ｇ、５．１９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１１９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（１２４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）に１０℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１５０ｍｇ、３６％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２５．３。

【０４０４】

中間体４４：６－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１４０】

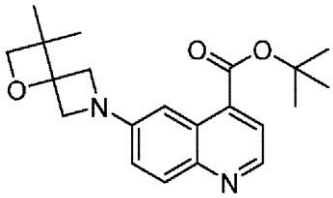


ＴＦＡ（５３ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体４３（１５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に加え、２５℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、標題の化合物を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６９．１。

【０４０５】

中間体４５：６－（３，３－ジメチル－１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

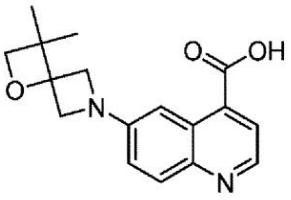
【化１４１】



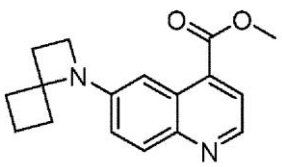
３，３－ジメチル－１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン塩酸塩（２２３ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（８８８ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（５２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）に２５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で４時間撹拌した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２００ｍｇ、６２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５５．２。

【０４０６】

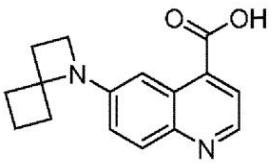
中間体４６：６－（３，３－ジメチル－１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化１４２】



ＴＦＡ（３ｍＬ）を、ＤＣＭ（６ｍＬ）中の６－（３，３－ジメチル－１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体４５（２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を室温で１５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を真空下で乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（１６８ｍｇ、１００％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２９９．２。
【０４０７】
中間体４７：６－（１－アザスピロ［３．３］ヘプタン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル
【化１４３】



１－アザスピロ［３．３］ヘプタン塩酸塩（３０１ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１６１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．１０ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）の混合物にN_2（ｇ）下で加えた。反応物を１００℃で１５時間撹拌した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２５０ｍｇ、７９％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２８３．２。
【０４０８】
中間体４８：６－（１－アザスピロ［３．３］ヘプタン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化１４４】

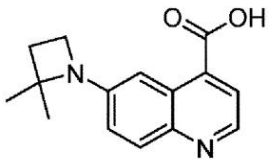


ＬｉＯＨ（１０６ｍｇ、４．４３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（１－アザスピロ［３．３］ヘプタン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体４７（２５０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を室温で５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、クエン酸でｐＨ６に調整した。反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機相を水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、橙色固体として標題化合物（２１５ｍｇ、９０％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２６９．２。

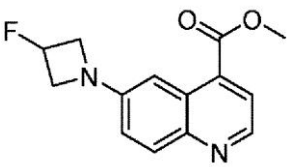
【０４０９】
中間体４９：６－（２，２－ジメチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル
【化１４５】



２，２－ジメチルアゼチジン塩酸塩（１４７ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２１５ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．０５ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ　ＰｄＧ３（６８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物に５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（１９６ｍｇ、９０％）を得た；ＭＳ ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７１．２。
【０４１０】
中間体５０：６－（２，２－ジメチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化１４６】



水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（９６ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の６－（２，２－ジメチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体４９（１３０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にゆっくりと加えた。得られた溶液を１０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で酸性化した。混合物をＥｔＯＡｃ（５×７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×２５ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（４×２５ｍＬ）で抽出した。全ての有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色固体として標題化合物（１２０ｍｇ、９７％）を得た；ＭＳ ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５７．２。
【０４１１】
中間体５１：６－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル
【化１４７】



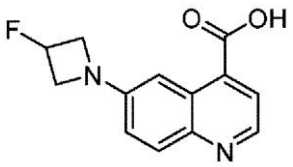
３－フルオロアゼチジン塩酸塩（２５２ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．１０ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１６１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の混合

物に加え、１００℃で２時間撹拌した。沈殿物を濾過により回収し、ＭｅＯＨで洗浄し、真空下で乾燥させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１８０ｍｇ、６１％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２６１．０。

【０４１２】

中間体５２：６－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１４８】

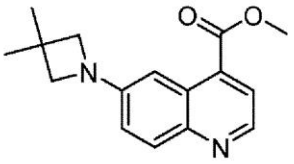


ＬｉＯＨ（８３ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体５１（１８０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ５に調整した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色固体として標題の化合物（１５０ｍｇ、８８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２４７．１。

【０４１３】

中間体５３：６－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１４９】

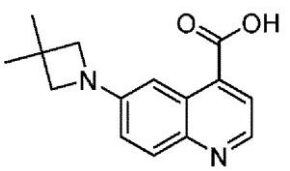


３，３－ジメチルアゼチジン塩酸塩（２７４ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．１０ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１６１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を、N_2（ｇ）下にて１００℃で４時間撹拌した。沈殿物を濾過により回収し、ＭｅＯＨで洗浄し、真空下で乾燥させて、粗生成物を得て、これを、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２００ｍｇ、６６％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７１．１０。

【０４１４】

中間体５４：６－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１５０】



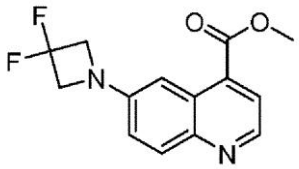
ＬｉＯＨ（８９ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体５３（２００ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を室温で２時間撹拌し、

続いてａｑＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ５に調整した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色固体として標題の化合物（１８０ｍｇ、９５％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５７．２。

【０４１５】

中間体５５：６－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１５１】

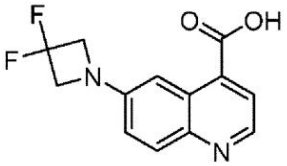


３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩（２９４ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３０２ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．１１ｇ、３．４０ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１０４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１０８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物に１０℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、飽和塩水（１５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、褐色固体として標題の化合物（３１３ｍｇ、９９％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７９．２。

【０４１６】

中間体５６：６－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１５２】

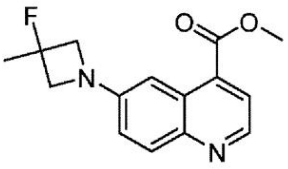


ＮａＯＨ（２２４ｍｇ、５．６１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の６－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体５５（３１２ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）に１０℃で加えた。得られた溶液を、N_2（ｇ）下にて１０℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ５に調整し、ＥｔＯＡｃ（６×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ分取方法Ｆ（勾配：０～５０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１２７ｍｇ、４３％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６５．２。

【０４１７】

中間体５７：６－（３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１５３】

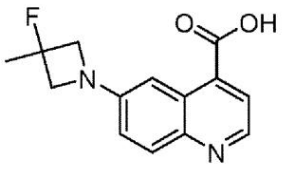


３－フルオロ－３－メチルアゼチジン塩酸塩（１７６ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２１２ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６８５ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（６７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の混合物に１０℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、水（５ｍＬ）中で懸濁させ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（１５３ｍｇ、８０％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７５．０。

【０４１８】

中間体５８：６－（３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１５４】

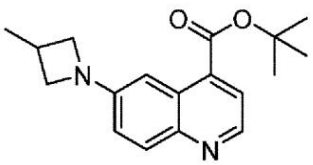


ＮａＯＨ（１１２ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の６－（３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体５７（１５３ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）に５℃で加えた。得られた溶液を、N_2（ｇ）下にて５℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物を水で希釈し、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ５に調整した。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ分取方法Ｆ（勾配：０～５０％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（８８ｍｇ、６１％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６１．２。

【０４１９】

中間体５９：６－（３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１５５】

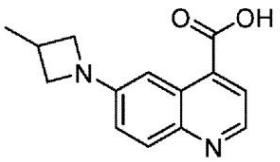


３－メチルアゼチジン（１０２ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．０６ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１１９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びＤａｖｅＰｈｏｓ（１０２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた混合物を、N_2（ｇ）下にて１００℃で３時間加熱した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（３５０ｍｇ、９０％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９９．３。

【０４２０】

中間体６０：６－（３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１５６】

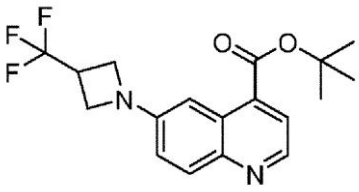


ＴＦＡ（４．５ｍＬ）を、ＤＣＭ（９ｍＬ）中の６－（３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体５９（３００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）に加えた。得られた混合物を４０℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、青紫色固体として標題の化合物（２００ｍｇ、８２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２４３．２。

【０４２１】

中間体６１：６－（３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１５７】

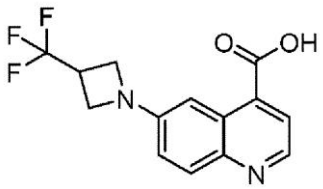


３－（トリフルオロメチル）アゼチジン（１１２ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６６１ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（７７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（７４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた混合物を、N_2（ｇ）下にて１００℃で３時間加熱した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色油として標題の化合物（１８０ｍｇ、６３％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２５３．２。

【０４２２】

中間体６２：６－（３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１５８】

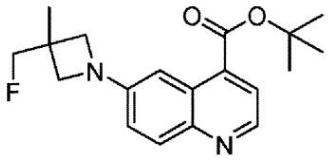


ＴＦＡ（４２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の６－（３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体６１（１３０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）に加えた。得られた混合物を６０℃で５時間加熱した。溶媒を減圧下で除去して、青紫色固体として標題の化合物（１００ｍｇ、９１％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２９７．１。

【０４２３】

中間体６３：６－（３－（フルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１５９】

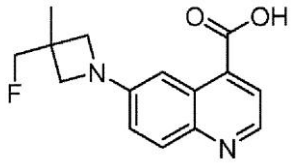


ＫＯｔＢｕ（３３６ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、３－（フルオロメチル）－３－メチルアゼチジン（２０６ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１５０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、及びＸａｎｔＰｈｏｓ（３００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）に１０℃で加えた。得られた懸濁液を、Ｎ$_2$（ｇ）下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（１４７ｍｇ、４４％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３３１．３。

【０４２４】

中間体６４：６－（３－（フルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１６０】

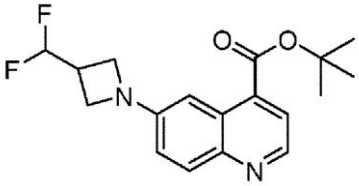


ＴＦＡ（３ｍＬ）を、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の６－（３－（フルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体６３（１４７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）に１０℃で加えた。得られた溶液を、Ｎ$_2$（ｇ）下にて１０℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、赤色のゴム質として標題の化合物（２９８ｍｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７５．０５。

【０４２５】

中間体６５：６－（３－（ジフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１６１】



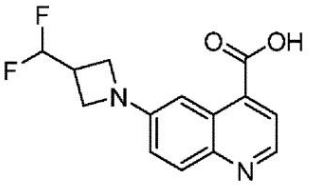
Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１４９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の３－（ジフルオロメチル）アゼチジン（１９１ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．０６ｇ　３．２４ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１５５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）にＮ$_2$（ｇ）下にて２５℃で加えた。得られた混合物を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ）中で溶解させ、飽和塩水（７５ｍＬ）及び水（７５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（３８０ｍｇ、７０％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｅ

ＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３３５．０５。

【０４２６】

中間体６６：６－（３－（ジフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１６２】

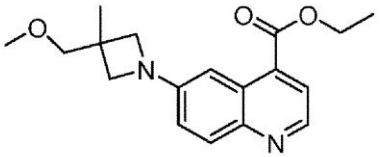


ＴＦＡ（０．１７ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－（３－（ジフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体６５（２５０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）に大気下にて２０℃で加えた。得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（２５ｍＬ）、飽和塩水（２５ｍＬ）、及び水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、５：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１５０ｍｇ、７２％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７９．２。

【０４２７】

中間体６７：６－（３－（メトキシメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化１６３】

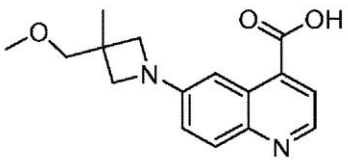


３－（メトキシメチル）－３－メチルアゼチジン塩酸塩（１０８ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４６５ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（３４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（３３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。バイアルを密封し、N_2（ｇ）でパージし、反応物を１００℃で２時間加熱した。室温まで冷却した後、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）を加え、混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過した。相分離器を、さらなるＤＣＭですすぎ、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の５～５０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題の化合物（８７ｍｇ、７８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１５．３。

【０４２８】

中間体６８：６－（３－（メトキシメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１６４】

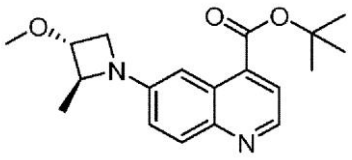


ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、０．５１ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の６－（３－（メトキシメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体６７（８０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を、５０℃で２０分間撹拌し、続いて室温まで冷却した。ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、０．１７ｍＬ）を加え、混合物を撹拌し、続いて蒸発させて、標題の化合物（７３ｍｇ、１００％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２８７．３。

【０４２９】

中間体６９：６－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化１６５】

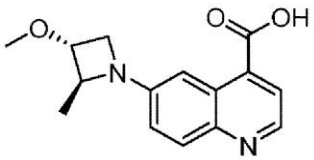


シュウ酸（２Ｓ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン（２８５ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．２７ｍｇ、３．８９ｍｍｏｌ）及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（５５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で４８時間加熱した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２００ｍｇ、６３％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３２９．２。

【０４３０】

中間体７０：６－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１６６】

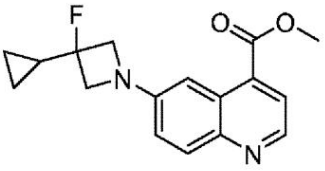


ＴＦＡ（３ｍＬ）を、ＤＣＭ（６ｍＬ）中の６－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体６９（２００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。溶液を室温で４時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗製の標題の化合物（１６６ｍｇ、１００％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７３．２。

【０４３１】

中間体７１：６－（３－シクロプロピル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１６７】

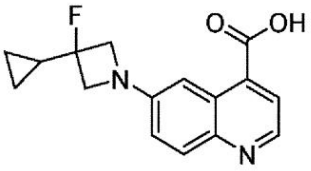


３－シクロプロピル－３－フルオロアゼチジン（１４３ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１０７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物にN_2（ｇ）下にて２０℃で加えた。混合物を１００℃で５時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、飽和NH_4Cl（２５ｍＬ）、塩水（２５ｍＬ）、及び水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１８０ｍｇ、５３％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０１．１。

【０４３２】

中間体７２：６－（３－シクロプロピル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１６８】

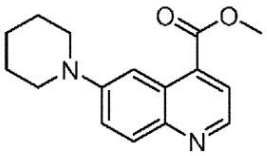


水（４ｍＬ）中のＮａＯＨ（１１３ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の６－（３－シクロプロピル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体７１（１７０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２０℃で加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ５に調整した。反応混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）中で再溶解させ、塩水（２５ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、赤色固体として標題の化合物（１３０ｍｇ、８０％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．０。

【０４３３】

中間体７３：６－（ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１６９】

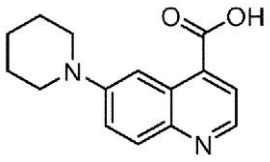


ピペリジン（０．０６１ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３６７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、ＤａｖｅＰｈｏｓ（４４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物に１６℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈した。有機層を濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、３０：１）により精製して、黄色油として標題の化合物（１０９ｍｇ、７１％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７１．２。

【０４３４】

中間体７４：６－（ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１７０】

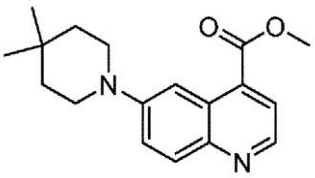


水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（８１ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の６－（ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体７３（１０９ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にゆっくりと加えた。得られた溶液を１６℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ５に調整し、ＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色油として標題の化合物（９０ｍｇ、８７％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５７．１。

【０４３５】

中間体７５：６－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１７１】

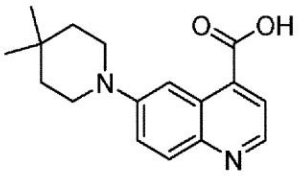


４，４－ジメチルピペリジン塩酸塩（９３ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５５１ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（５４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物に１５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で４時間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）により精製して、黄色油として標題の化合物（１４０ｍｇ、８３％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９９．１。

【０４３６】

中間体７６：６－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１７２】



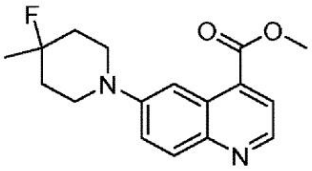
水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（９４ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の６－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体７５（１４０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にゆっくりと加えた。得られた溶液を１５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ５に調整し、ＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（４×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過

し、蒸発させて、黄色固体として標題の化合物（１０１ｍｇ、７６％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋２８５．３。

【０４３７】

中間体７７：６－（４－フルオロ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１７３】

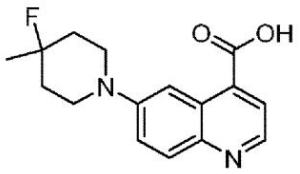


４－フルオロ－４－メチルピペリジン塩酸塩（７６ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１２０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４４１ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びＤａｖｅＰｈｏｓ（３６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の混合物に１５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（２ｍＬ）で希釈し、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）により精製して、黄色油として標題の化合物（１０２ｍｇ、７５％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋３０３．１。

【０４３８】

中間体７８：６－（４－フルオロ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１７４】

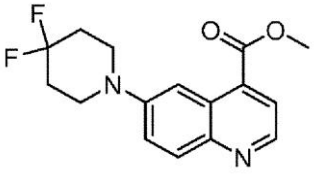


水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（６７ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の６－（４－フルオロ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体７７（１０１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１８℃で加えた。得られた溶液を１８℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ４に調整した。混合物をＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色固体として標題化合物（６５ｍｇ、６８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋２８９．２。

【０４３９】

中間体７９：６－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１７５】



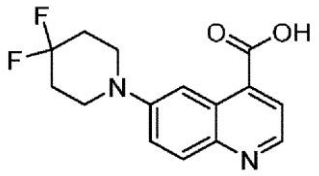
４，４－ジフルオロピペリジン（８９ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１５０ｍｇ、０．５６ｍ

ｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５５１ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（５４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物に２０℃で加えた。得られた混合物を、N_2（ｇ）下にて１００℃で１５時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５：１）により精製して、淡黄色油として標題の化合物（１６０ｍｇ、９３％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０７．２。

【０４４０】

中間体８０：６－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１７６】

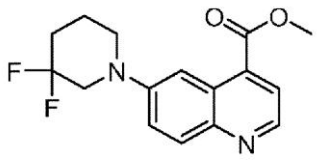


ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、３ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中において６－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体７９（１５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）に２０℃で加えた。得られた混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ５に調整した。溶媒を蒸発させて、黄色固体として標題の化合物（１４０ｍｇ、９８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９３．２。

【０４４１】

中間体８１：６－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１７７】

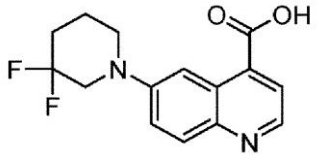


３，３－ジフルオロピペリジン塩酸塩（９８ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５５１ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（５４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物に１５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）により精製して、黄色のゴム質として標題の化合物（１６２ｍｇ、９４％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０７．１。

【０４４２】

中間体８２：６－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１７８】



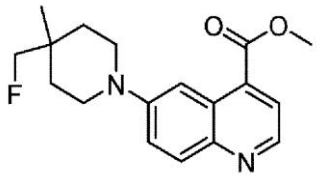
水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（１０４ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却さ

れたＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の６－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体８１（１６０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に滴下して加えた。得られた溶液を１５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ４に調整した。混合物をＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色固体として標題化合物（１４３ｍｇ、９４％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９３．１。

【０４４３】

中間体８３：６－（４－（フルオロメチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１７９】

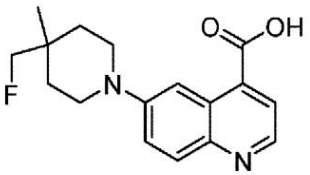


４－（フルオロメチル）－４－メチルピペリジン塩酸塩（１６２ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２６６ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（８５９ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びＤａｖｅＰｈｏｓ（６９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の混合物に１１℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（３ｍＬ）で希釈し、濾過した。溶媒を減圧下で濃縮し、残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色油として標題の化合物（１７０ｍｇ、６１％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１７．３。

【０４４４】

中間体８４：６－（４－（フルオロメチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１８０】

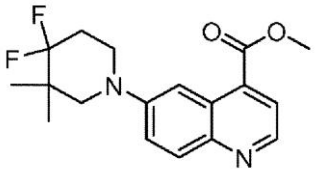


水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（１０７ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の６－（４－（フルオロメチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体８３（１７０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にゆっくりと加えた。得られた溶液を１０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ５に調整し、ＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色固体として標題化合物（１２９ｍｇ、７９％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０３．２。

【０４４５】

中間体８５：６－（４，４－ジフルオロ－３，３－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１８１】

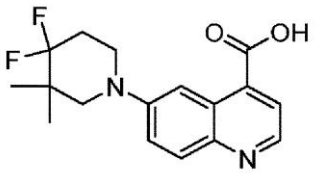


４，４－ジフルオロ－３，３－ジメチルピペリジン塩酸塩（２３０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．１０ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１０７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（１０３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物に１１℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で５時間加熱した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）中で再溶解させ、塩水（２５ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、黄色油として標題の化合物（３１０ｍｇ、８２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３３５．１。

【０４４６】

中間体８６：６－（４，４－ジフルオロ－３，３－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１８２】



水（４ｍＬ）中のＮａＯＨ（１７９ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中のメチル－（４，４－ジフルオロ－３，３－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキシラート中間体８５（３００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２０℃で加えた。得られた混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ５に調整した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で溶解させ、塩水（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色固体として標題の化合物（２５０ｍｇ、８７％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２１．１。

【０４４７】

中間体８７：６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１８３】



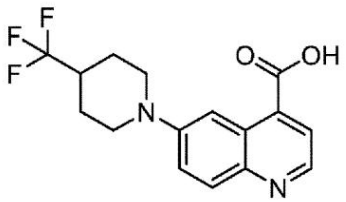
４－（トリフルオロメチル）ピペリジン（１６９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３０３ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．９８ｇ、３．００ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＤａｖｅＰｈｏｓ（７９ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）

の混合物に１０℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（３ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、黄色油として標題の化合物（２４３ｍｇ、７２％）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３３９．１。

【０４４８】

中間体８８：６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１８４】

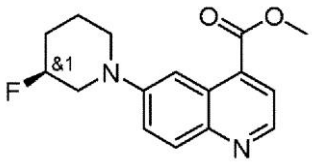


水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（１４２ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の６－（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体８７（２４０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にゆっくりと加えた。得られた溶液を１２℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ５に調整した。水層をＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、褐色固体として標題の化合物（１９０ｍｇ、８３％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２５．０。

【０４４９】

中間体８９：（Ｒ）－６－（３－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－メチル

【化１８５】

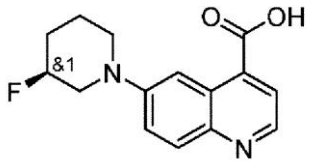


３－フルオロピペリジン（６４ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３６７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、ＤａｖｅＰｈｏｓ（４４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に１６℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色のゴム質として標題の化合物（１４０ｍｇ、８６％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８９．０。

【０４５０】

中間体９０：ｒａｃ－（Ｒ）－６－（３－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１８６】

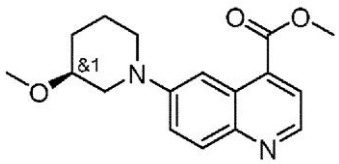


水（３．５ｍＬ）中のＮａＯＨ（７８ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１４ｍＬ）中の６－（３－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体８９（１４０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で加え、続いて室温で１時間撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ５に調整し、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（１２０ｍｇ、９０％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７５．２。

【０４５１】

中間体９１：（Ｒ）－６－（３－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－メチル

【化１８７】

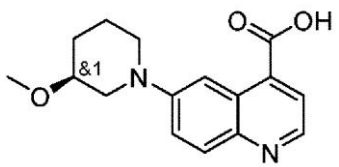


３－メトキシピペリジン（７１ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３６７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、ＤａｖｅＰｈｏｓ（４４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物に１６℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：２）により精製して、黄色のゴム質として標題の化合物（１５０ｍｇ、８９％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０１．１。

【０４５２】

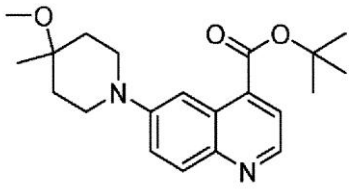
中間体９２：ｒａｃ－（Ｒ）－６－（３－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１８８】



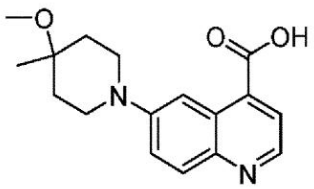
水（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（１０４ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の６－（ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体９１（１４０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にゆっくりと加えた。得られた溶液を１６℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ５に調整し、ＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、Ｃ１８カラム上での逆相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：水中の０～５０％　ＭｅＣＮ）により精製して、黄色のゴム質として標題の化合物（１３３ｍｇ、１００％）を得た。

【０４５３】
中間体９３：６－（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化１８９】



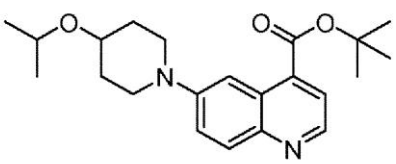
４－メトキシ－４－メチルピペリジン塩酸塩（１０５ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２０６ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（４５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、３：２）により精製して、黄色油として標題の化合物（１４０ｍｇ、８１％）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５７．２。

【０４５４】
中間体９４：６－（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化１９０】



１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、５ｍＬ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体９３（１１０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃でゆっくりと加えた。得られた溶液を５０℃で１５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、赤色固体として標題の化合物（９０ｍｇ、９７％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０１．２。

【０４５５】
中間体９５：６－（４－イソプロポキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化１９１】



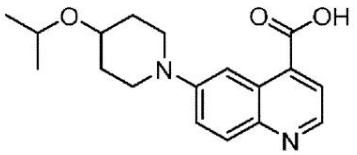
４－イソプロポキシピペリジン塩酸塩（１１７ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６３４ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（５９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（９１ｍｇ、０．１９ｍｍｏ

ｌ）の混合物にN_2（ｇ）下で加えた。反応物を８０℃で２０時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１８０ｍｇ、７５％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７１．１。

【０４５６】

中間体９６：６－（４－イソプロポキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１９２】

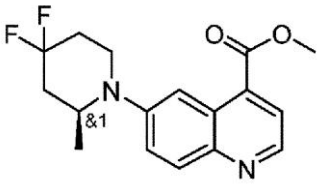


ＴＦＡ（３ｍＬ）を、ＤＣＭ（６ｍＬ）中の６－（４－イソプロポキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体９５（１２０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、黄色固体として標題の化合物（１００ｍｇ、９８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１５．０５。

【０４５７】

中間体９７：（Ｒ）－６－（４，４－ジフルオロ－２－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－メチル

【化１９３】

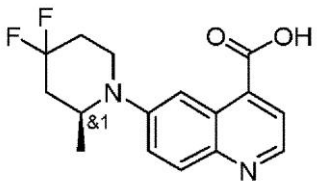


４，４－ジフルオロ－２－メチルピペリジン塩酸塩（３８７ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．１０ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（６４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて８５℃で１８時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１７０ｍｇ、４７％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２１．２。

【０４５８】

中間体９８：ｒａｃ－（Ｒ）－６－（４，４－ジフルオロ－２－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１９４】



ＬｉＯＨ（６４ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（４，４－ジフルオロ－２－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボ

ン酸メチル中間体９７（１７０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物を水で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で６に調整し、減圧下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃ中で溶解させ、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色固体として標題化合物（１５０ｍｇ、９２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０７．１。

【０４５９】

中間体９９：（Ｓ）－６－（２－（フルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１９５】

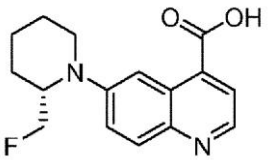


臭化水素酸（Ｓ）－２－（フルオロメチル）ピペリジン（４４７ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．１０ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（６４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で１８時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１１０ｍｇ、３２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０３．２。

【０４６０】

中間体１００：（Ｓ）－６－（２－（フルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１９６】

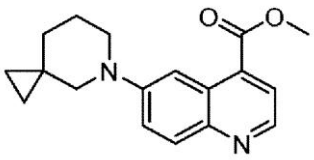


ＬｉＯＨ（４４ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（２－（フルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体９９（１１０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ６に調整し、減圧下で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃ中で溶解させ、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標題化合物（９０ｍｇ、８６％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８９．２。

【０４６１】

中間体１０１：６－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１９７】

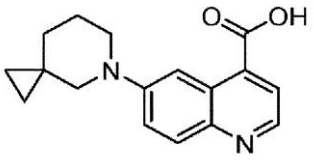


５－アザスピロ［２．５］オクタン塩酸塩（３２５ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（６０５ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２．６０ｇ、８．００ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１８３ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びＤａｖｅＰｈｏｓ（１５７ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の混合物に１０℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で一晩加熱した。反応混合物をＤＣＭ（３ｍＬ）で希釈し、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色油として標題の化合物（２７３ｍｇ、４６％）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９７．０５。

【０４６２】

中間体１０２：６－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化１９８】

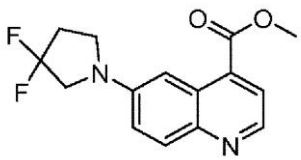


水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１５１ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の６－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体１０１（２７０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にゆっくりと加えた。得られた溶液を１０℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水（５ｍＬ）で溶解させ、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ４に調整した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ分取方法Ｐ（勾配：０～５０％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（１１５ｍｇ、５４％）を得た；ＭＳ ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８３．１。

【０４６３】

中間体１０３：６－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化１９９】



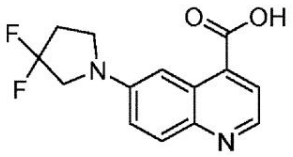
３，３－ジフルオロピロリジン塩酸塩（３２４ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．１０ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１６１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応物を１００℃で４時間加熱した。沈殿物を濾過により回収し、ＭｅＯＨで洗浄し、真空下で乾燥させて、粗生成物を得て、これを、分取ＴＬＣ（石油エーテル

：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１８０ｍｇ、５５％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２９３．０。

【０４６４】

中間体１０４：６－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２００】

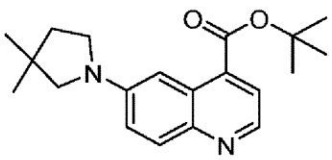


ＬｉＯＨ（７４ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体１０３（１８０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ５に調整した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色固体として標題化合物（１５０ｍｇ、８８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７９．１。

【０４６５】

中間体１０５：６－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２０１】

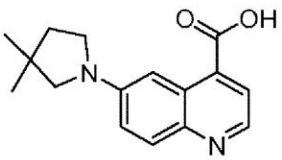


３，３－ジメチルピロリジン塩酸塩（１４９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９７７ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に８℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（３ｍＬ）で希釈した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、褐色固体として標題の化合物（２８５ｍｇ、８７％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３２７．３。

【０４６６】

中間体１０６：６－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２０２】



ＴＦＡ（２．５ｍＬ、３２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１０５（２６５ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に８℃で加えた。得られた溶液を８℃で一晩撹拌

した。溶媒を減圧下で除去して、暗赤色のゴム質として標題の化合物（３４３ｍｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋２７１．１。

【０４６７】

中間体１０７：６－（５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２０３】

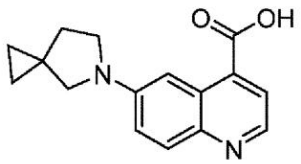


５－アザスピロ［２．４］ヘプタン塩酸塩（１４７ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９７７ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に８℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（３ｍＬ）で希釈し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、褐色油として標題の化合物（２４３ｍｇ、７５％）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋３２５．２。

【０４６８】

中間体１０８：６－（５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２０４】

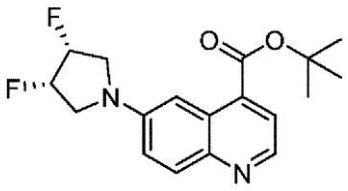


ＴＦＡ（５．０ｍＬ、６５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－（５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１０７（２４０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に８℃で加えた。得られた溶液を８℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、暗赤色固体として標題の化合物（４２３ｍｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋２６９．１。

【０４６９】

中間体１０９：６－（（３Ｒ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２０５】



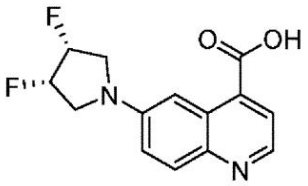
（３Ｒ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン塩酸塩（１５８ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９７７ｍｇ、３．００ｍｍ

ｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（３ｍＬ）で希釈した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、２：１）により精製して、褐色固体として標題の化合物（２６３ｍｇ、７９％）を得た；ＭＳ ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３３５．２。

【０４７０】

中間体１１０：６－（（３Ｒ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２０６】

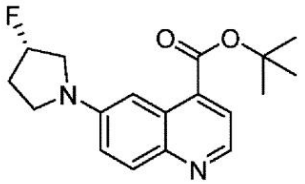


ＴＦＡ（２．５ｍＬ、３２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－（（３Ｓ，４Ｒ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１０９（２３３ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に９℃で加えた。得られた溶液を９℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、暗赤色固体として標題の化合物（３５０ｍｇ）を得た；ＭＳ ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７９．０。

【０４７１】

中間体１１１：（Ｓ）－６－（３－フルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２０７】

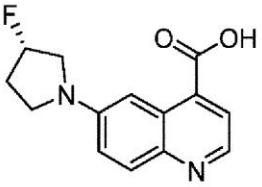


（Ｓ）－３－フルオロピロリジン塩酸塩（１３８ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９７７ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に９℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（３ｍＬ）で希釈し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、褐色油として標題の化合物（２４６ｍｇ、７８％）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１７．３。

【０４７２】

中間体１１２：（Ｓ）－６－（３－フルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２０８】

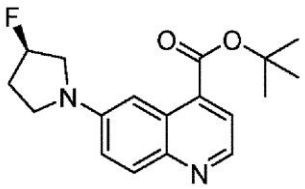


ＴＦＡ（４ｍＬ、５２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（３－フルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１１１（２１７ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に９℃で加えた。得られた溶液を９℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、暗赤色油として標題の化合物（３０５ｍｇ）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２６１．２。

【０４７３】

中間体１１３：（Ｒ）－６－（３－フルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２０９】

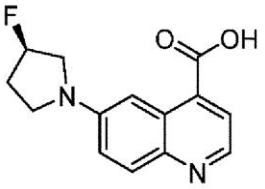


（Ｒ）－３－フルオロピロリジン塩酸塩（１３８ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９７７ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に８℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（３ｍＬ）で希釈し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、褐色油として標題の化合物（２４５ｍｇ、７７％）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１７．３。

【０４７４】

中間体１１４：（Ｒ）－６－（３－フルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２１０】

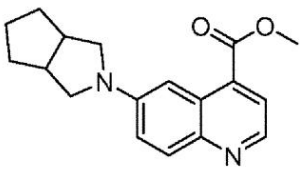


ＴＦＡ（４ｍＬ、５２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－フルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１１３（２３０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に９℃で加えた。得られた溶液を９℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、暗赤色油として標題の化合物（４４７ｍｇ）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２６１．２。

【０４７５】

中間体１１５：６－（ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化２１１】



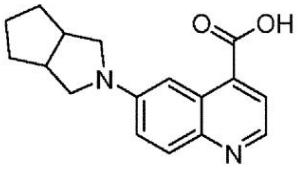
オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール塩酸塩（３３３ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を、

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．１０ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１６１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を、N_2（ｇ）下にて１００℃で４時間加熱した。沈殿物を濾過により回収し、ＭｅＯＨで洗浄し、真空下で乾燥させて、粗生成物を得て、これを、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２００ｍｇ、６０％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９７．１。

【０４７６】

中間体１１６：６－（ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２１２】

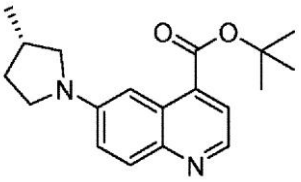


ＬｉＯＨ（４０ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体１１５（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ５に調整した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色固体として標題化合物（８５ｍｇ、８９％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８３．２。

【０４７７】

中間体１１７：（Ｓ）－６－（３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２１３】

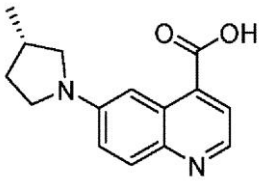


（Ｓ）－３－メチル－ピロリジン塩酸塩（８７ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６３４ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、及びＸａｎｔＰｈｏｓ（７５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物に２０℃で加えた。次に、得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間加熱した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、褐色固体として標題の化合物（１２５ｍｇ、６１％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１３．３。

【０４７８】

中間体１１８：（Ｓ）－６－（３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２１４】

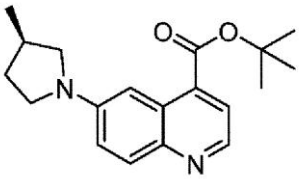


ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中の４Ｍ、０．３ｍＬ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１１７（２４０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）に０℃で加えた。反応物を２５℃で１９時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、標題の化合物（１９７ｍｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２５７．３。

【０４７９】

中間体１１９：（Ｒ）－６－（３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２１５】

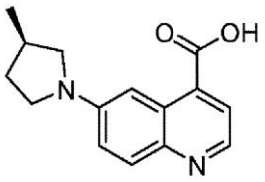


（Ｒ）－３－メチル－ピロリジン塩酸塩（１１８ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４２３ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、及びＸａｎｔＰｈｏｓ（３８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物に２０℃で加えた。次に、得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間加熱した。反応混合物を、ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、褐色固体として標題の化合物（１３５ｍｇ、６６％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１３．４。

【０４８０】

中間体１２０：（Ｒ）－６－（３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２１６】

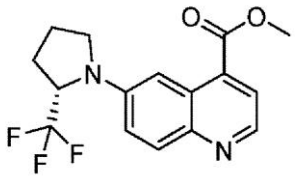


ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中の４Ｍ、０．６５ｍＬ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１１９（２７０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）に０℃で加えた。反応物を２５℃で１９時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、標題の化合物（２２２ｍｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２５７．２。

【０４８１】

中間体１２１：（Ｓ）－６－（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化２１７】

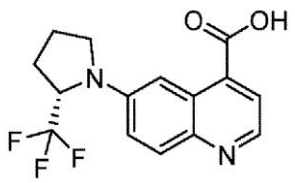


（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン（３１４ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．１０ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（１２９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で１８時間加熱した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１５０ｍｇ、４１％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２５．１。

【０４８２】

中間体１２２：（Ｓ）－６－（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２１８】

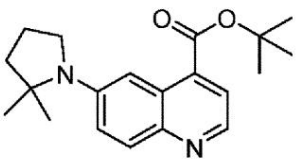


ＬｉＯＨ（５５ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体１２１（１５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ６に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相を水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色固体として標題化合物（１３０ｍｇ、９１％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１１．０５。

【０４８３】

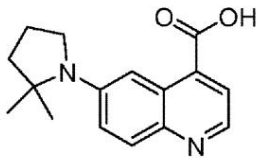
中間体１２３：６－（２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２１９】

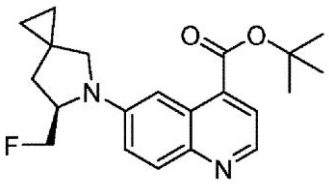


２，２－ジメチルピロリジン（１９３ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９５２ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（５５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で１８時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１６０ｍｇ、５０％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２７．３。

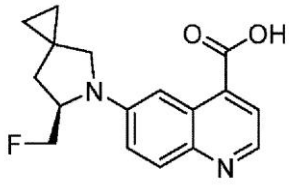
【０４８４】
中間体１２４：６－（２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化２２０】



ＴＦＡ（３ｍＬ）を、ＤＣＭ（６ｍＬ）中の６－（２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１２３（１５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を室温で４時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、標題の化合物（３００ｍｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７１．２。
【０４８５】
中間体１２５：（Ｒ）－６－（６－（フルオロメチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化２２１】

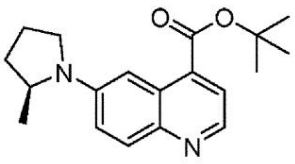


（Ｒ）－６－（フルオロメチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン塩酸塩（２０２ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７９３ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（４６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１８０ｍｇ、６２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５７．３。
【０４８６】
中間体１２６：（Ｒ）－６－（６－（フルオロメチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化２２２】



ＴＦＡ（３ｍＬ）を、ＤＣＭ（６ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（６－（フルオロメチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１２５（１８０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を室温で５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、標題の化合物（１５２ｍｇ、１００％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０１．２。
【０４８７】
中間体１２７：（Ｓ）－６－（２－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２２３】

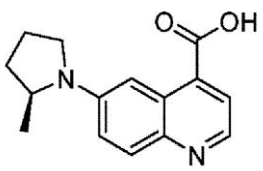


（Ｓ）－２－メチルピロリジン（１１１ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６３４ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（３７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を、N_2（ｇ）の雰囲気下にて１００℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１２０ｍｇ、５９％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１３．３。

【０４８８】

中間体１２８：（Ｓ）－６－（２－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２２４】

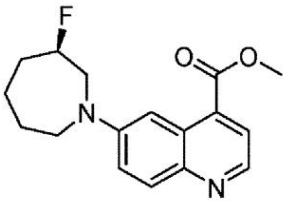


ＴＦＡ（４４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（２－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１２７（１２０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を２５℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、標題の化合物を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５７．１５。

【０４８９】

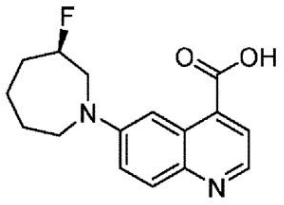
中間体１２９：（Ｒ）－６－（３－フルオロアゼパン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化２２５】

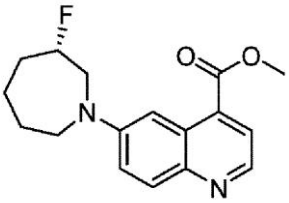


臭化水素酸（Ｒ）－３－フルオロアゼパン（３９５ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル塩酸塩中間体４２２（３０２ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９７６ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の混合物に１０℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色のゴム質として標題の化合物（１９５ｍｇ、６５％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０３．１。

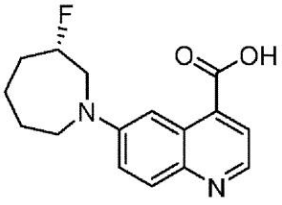
【０４９０】
中間体１３０：（Ｒ）－６－（３－フルオロアゼパン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化２２６】



ＮａＯＨ（９７ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－フルオロアゼパン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体１２９（１９５ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）に１３℃で加えた。得られた懸濁液を１３℃で１時間撹拌した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ４に酸性化した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ分取方法Ｐにより精製して、標題の化合物（２０ｍｇ、１４％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$　２８９．２。
【０４９１】
中間体１３１：（Ｓ）－６－（３－フルオロアゼパン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル
【化２２７】



臭化水素酸（Ｓ）－３－フルオロアゼパン（３９５ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル塩酸塩中間体４２２（３０２ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９７６ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に１３℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色のゴム質として標題の化合物（１７３ｍｇ、５７％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０３．１。
【０４９２】
中間体１３２：（Ｓ）－６－（３－フルオロアゼパン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化２２８】

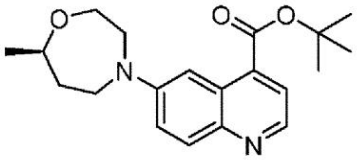


ＮａＯＨ（８０ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（３－フルオロアゼパン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体１３１（１７３ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）に１３℃で加えた。得られた溶液を１３℃で１時間撹拌した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ４に酸性化した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ分取方法Ｐにより精製して、橙色固体として標題の化合物（８４ｍｇ、７３％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８９．２。

【０４９３】

中間体１３３：（Ｒ）－６－（７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２２９】

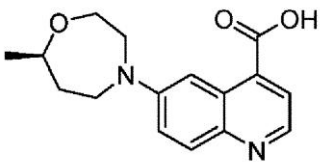


（Ｒ）－７－メチル－１，４－オキサゼパン塩酸塩（１００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５８７ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）、及びＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物に１０℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水（３ｍＬ）で洗浄した。水層を、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（３×５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（１５５ｍｇ、７５％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４３．１５。

【０４９４】

中間体１３４：（Ｒ）－６－（７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２３０】

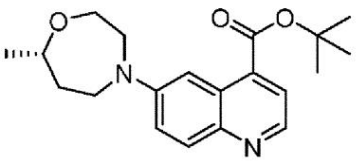


ＴＦＡ（５ｍＬ、６５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１３３（１３６ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に３℃で加えた。得られた溶液を３℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、暗赤色のゴム質として標題の化合物（２６５ｍｇ）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．１。

【０４９５】

中間体１３５：（Ｓ）－６－（７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２３１】

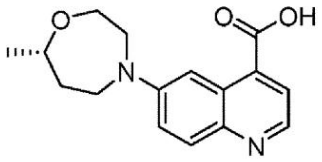


（Ｓ）－７－メチル－１，４－オキサゼパン塩酸塩（１００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５８７ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（５０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物に１０℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水（３ｍＬ）で洗浄した。水層を、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（３×５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（１６６ｍｇ、８１％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４３．１５。

【０４９６】

中間体１３６：（Ｓ）－６－（７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２３２】

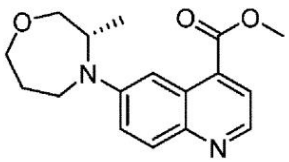


ＴＦＡ（５ｍＬ、６５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１３５（１４８ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に３℃でゆっくりと加えた。得られた溶液を、３℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、暗赤色のゴム質として標題の化合物（４０５ｍｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．１。

【０４９７】

中間体１３７：（Ｓ）－６－（３－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化２３３】



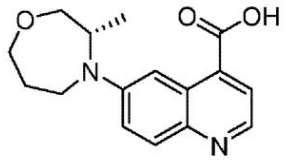
（Ｓ）－３－メチル－１，４－オキサゼパン塩酸塩（２２８ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１，４７ｇ、４．５１ｍｍｏｌ）、及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（４３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物に５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２日間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（２００ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（

石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、橙色固体として標題の化合物（１４７ｍｇ、６５％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋３０１．０。

【０４９８】

中間体１３８：（Ｓ）－６－（３－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２３４】

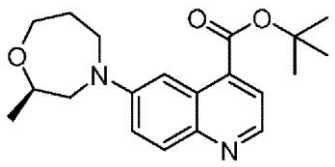


ＮａＯＨ（９１ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体１３７（１３６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）に１０℃で加えた。得られた溶液を１０℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ５に調整した。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ分取方法Ｆにより精製して、橙色固体として標題の化合物（８０ｍｇ、６２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋２８７．０。

【０４９９】

中間体１３９：（Ｒ）－６－（２－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２３５】

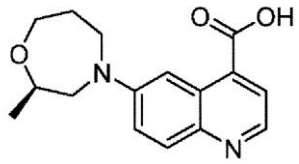


（Ｒ）－２－メチル－１，４－オキサゼパン（１６８ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９５２ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（８９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＸａｎｔＰｈｏｓ（１１３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応物を、N_2（ｇ）の雰囲気下にて１００℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１５０ｍｇ、４５％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋３４３．３。

【０５００】

中間体１４０：（Ｒ）－６－（２－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２３６】



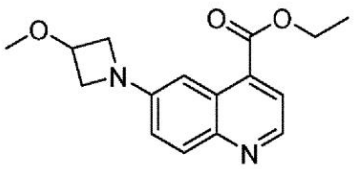
ＴＦＡ（５０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（２－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中

間体１３９（１５０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）に加えた。反応物を２５℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、標題の化合物を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．３。

【０５０１】

中間体１４１：６－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２３７】

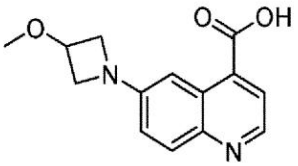


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（１４０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６５１ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（４３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、３－メトキシアゼチジン塩酸塩（８０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１．２ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて９０℃で５．５時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、ＳｉｌｉａＭｅｔＳ（登録商標）チオール（１５０ｍｇ；負荷１．４ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、混合物を１時間撹拌した。混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１のパッドに通して濾過し、フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（１２ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３０～７０％）を使用して精製して、標題の化合物（１０４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．３。

【０５０２】

中間体１４２：６－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２３８】



ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、１８４μＬ、０．７０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の６－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１４１（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、２３０μＬ、０．８７ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を濃縮し、ＭｅＣＮ／H_2Oの混合物から凍結乾燥させて、粗製の標題の化合物（０．１０２ｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５９．１。

【０５０３】

中間体１４３：６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸エチル

【化２３９】



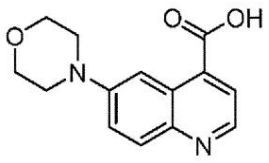
モルホリン（０．２２ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ＢｕＯＨ（２．３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（０．３５５ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｂａ）$_2$（３６ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ（５９ｍｇ、０．１３ｍ

ｍｏｌ）及びK_3PO_4（０．５３８ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。フラスコを密封し、N_2（ｇ）でパージし、９０℃で一晩加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水及び塩水で逐次的に洗浄した。有機層を、粗分離器に通過させることによって乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題の化合物（１１０ｍｇ、３０％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）、［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．２。

【０５０４】

中間体１４４：６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸

【化２４０】

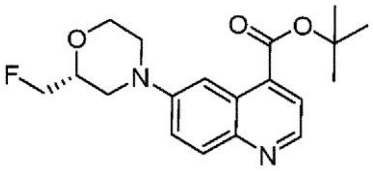


ＮａＯＨ（３１ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸エチル中間体１４３（１１０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液に加え、６０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ａｑＨＣｌ（０．０２３ｍＬ）を加えた。反応混合物を減圧下で濃縮して、標題の化合物（９５ｍｇ、９６％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５９．１。

【０５０５】

中間体１４５：（Ｒ）－６－（２－（フルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２４１】

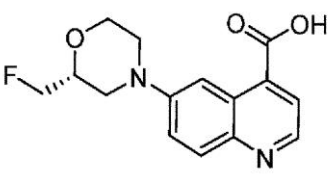


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．６１６ｇ、２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－（フルオロメチル）モルホリン塩酸塩（０．４０５ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１７０ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．９５５ｇ、６．００ｍｍｏｌ）及びジオキサン（５ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５～９０℃で１９時間激しく撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）で希釈し、ＳｉｌｉａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．７ｇ；１．４ｍｍｏｌ／ｇ）により室温で一晩撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１に通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３５～７５％）により精製して、黄色のシロップとして標題の化合物（０．６２ｇ、８９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４７．３。

【０５０６】

中間体１４６：（Ｒ）－６－（２－（フルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化２４２】

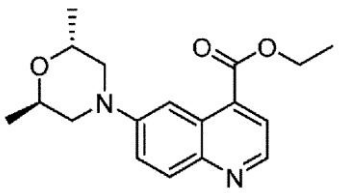


９０％　ＴＦＡ（ａｑ、３ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（２－（フルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１４５（０．５５４ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で７０分間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を、ヘプタンから２回濃縮して、粗製の標題の化合物（１．０９ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２９１．１。

【０５０７】

中間体１４７：６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２４３】



６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（０．０９８ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．４５６ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．０３０ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリン塩酸塩（７０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びジオキサン（０．９ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて９０℃で４．５時間撹拌した。室温まで冷却した後、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（１５０ｍｇ；負荷１．４ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、混合物を一晩撹拌し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１のパッドに通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３５～７５％）により精製して、黄色の薄膜として標題の化合物（８３ｍｇ、７６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１５．２。

【０５０８】

中間体１４８：６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化２４４】

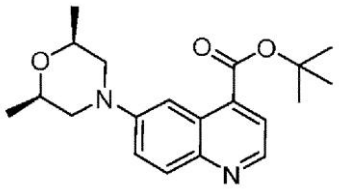


ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ．１５８μＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１４７（８１ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応物を室温で２．５時間、続いて５０℃で３０分間撹拌した後、この反応物を室温まで到達させた。ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、０．１２ｍＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を減圧下にて室温で濃縮して、赤色固体として粗製の標題の化合物（９９ｍｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２８７．３。

【０５０９】

中間体１４９：６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２４５】

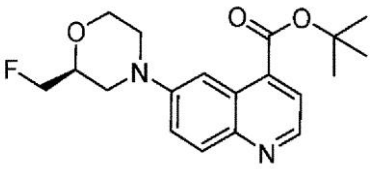


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４７３ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリン（６９ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１．２ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５℃で２２時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で希釈した。ＳｉｌｉａＭｅｔＳ（登録商標）チオール（約１５０ｍｇ；負荷１．４ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、混合物を２時間撹拌し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１のパッドに通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（９ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配３５～７５％）により精製して、標題の化合物（１４１ｍｇ、８５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３４３．４。

【０５１０】

中間体１５０：（Ｓ）－６－（２－（フルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２４６】

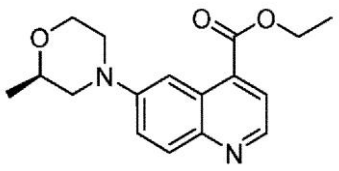


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４７３ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）（Ｓ）－２－（フルオロメチル）モルホリン塩酸塩（９８ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１．２ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５℃で１９時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で希釈した。ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（約１５０ｍｇ；負荷１．４ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、混合物を２時間撹拌し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１のパッドに通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（９ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ 分取方法Ｈ、（勾配：３５～７５％）により精製して、標題の化合物（１３７ｍｇ、８２％）を得た；ＭＳ ｍ／ｚ（ＥＳＩ）[Ｍ＋Ｈ]$^+$３４７．３。

【０５１１】

中間体１５１：（Ｒ）－６－（２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２４７】



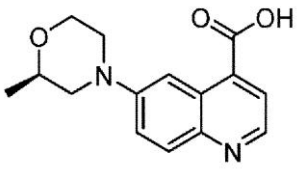
６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（０．２８０ｇ、１．０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－メチルモルホリン塩酸塩（０．１７９ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４（０．０８５ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．９７７ｇ、３．００ｍｍ

ｏｌ）及びジオキサン（２．５ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５～９０℃で１時間４５分の間激しく撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．５ｇ；負荷：１．４ｍｍｏｌ／ｇ）とともに室温で１．５時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１に通して濾過した。フィルターをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３０～７０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２４８ｇ、８３％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３０１．３。

【０５１２】

中間体１５２：（Ｒ）－６－（２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化２４８】

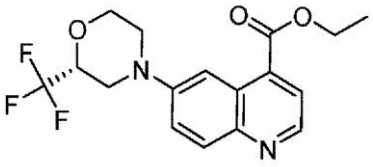


ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、０．４２ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１５１（２４１ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応物を室温で一晩及び５０℃で１時間撹拌した。追加のａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、１０６μＬ、０．４０ｍｍｏｌ）を加え、加熱を２０分間続けた。ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、５２８μＬ、２．０１ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＣＮから濃縮して、赤色固体として粗製の（Ｒ）－６－（２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸（０．３０９ｇ）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$２７３．１。

【０５１３】

中間体１５３：（Ｒ）－６－（２－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２４９】

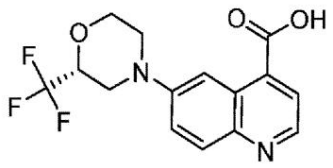


ジオキサン（０．９ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（０．０９８ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．４５６ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．０３０ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－モルホリン塩酸塩（０．０８８ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて９０℃で４．５時間撹拌した。室温まで冷却した後、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．１５０ｇ；負荷１．４ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１のパッドに通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３５～７５％）により精製して、黄色の薄膜として標題の化合物（０．１１３ｇ、９１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３５５．２。

【０５１４】

中間体１５４：（Ｒ）－６－（２－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化２５０】

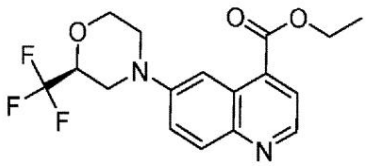


ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、０．１６ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（２－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１５３（０．１０６ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応物を、室温で２．５時間、続いて５０℃で３０分間撹拌した。反応物を室温まで到達させ、ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、０．１１８ｍＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を濃縮して、赤色固体として粗製の標題の化合物（０．１２１ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３２７．１。

【０５１５】

中間体１５５：（Ｓ）－６－（２－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２５１】

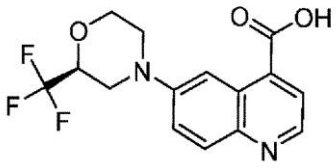


ジオキサン（０．９ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（０．０９８ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．４５６ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．０３０ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－モルホリン塩酸塩（０．０８８ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて９０℃で４．５時間撹拌した。室温まで冷却した後、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．１５０ｇ；負荷１．４ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１のパッドに通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３５～７５％）により精製して、黄色の薄膜として標題の化合物（０．１１４ｇ、９２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５５．２。

【０５１６】

中間体１５６：（Ｓ）－６－（２－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化２５２】



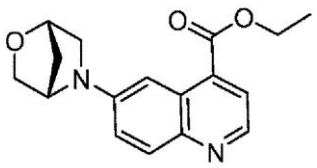
ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、１５９μＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（２－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１５５（０．１０７ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応物を、室温で２．５時間、続いて５０℃で３０分間撹拌した。反応物を室温まで到達させ、ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、１１９μＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を濃縮して、赤色

固体として粗製の標題の化合物（０．１２０ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$３２７．１７。

【０５１７】

中間体１５７：６－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２５３】

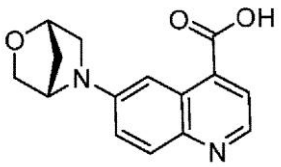


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（０．０９８ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（０．０４５ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．０３０ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．３４２ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びジオキサン（０．９ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５～９０℃で１時間５０分の間激しく撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で希釈し、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．１５ｇ；１．４ｍｍｏｌ／ｇ）とともに室温で一晩撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１に通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：２５～６５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０９７ｇ、９３％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$２９９．２。

【０５１８】

中間体１５８：６－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２５４】

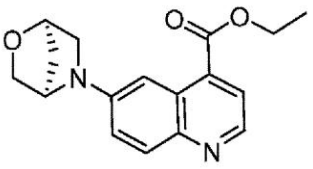


ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、０．１６ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の６－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１５７（０．０９２ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を、５０℃で９０分間、続いて室温で一晩撹拌した。ａｑ　ＨＣｌ（３．８Ｍ、０．１２２ｍＬ、０．４６ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を室温で濃縮して、赤色固体として粗製の標題の化合物（０．１１０ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$２７１．１。

【０５１９】

中間体１５９：６－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２５５】

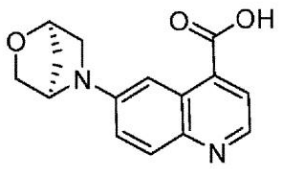


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（０．０９８ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン塩酸塩（０．０６２ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．０３０ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．３４２ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びジオキサン（０．９ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５～９０℃で８５分間激しく撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で希釈し、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．１５ｇ；１．４ｍｍｏｌ／ｇ）とともに室温で一晩撹拌した。混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１に通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：１５～５５％）により精製して、固体として標題の化合物（０．０８７ｇ、８３％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９９．３。

【０５２０】

中間体１６０：６－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２５６】

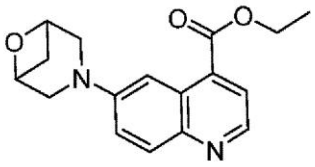


ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、０．１５ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の６－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１５９（０．０８４ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応物を、５０℃で１時間３０分の間、続いて室温で一晩撹拌した。ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、０．１１ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を室温で濃縮して、赤色固体として粗製の標題の化合物（０．０９９ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７１．２。

【０５２１】

中間体１６１：６－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２５７】

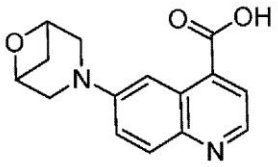


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（０．０９８ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．４５６ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．０３０ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、４－メチルベンゼンスルホン酸６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン（０．１２５ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びジオキサン（０．９ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて９０℃で４．５時間撹拌した。室温まで冷却した後、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．１５ｇ；負荷１．４ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１のパッドに通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：２０～６０％）により精製して、黄色の薄膜として化合物を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９９．３。

【０５２２】

中間体１６２：６－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２５８】

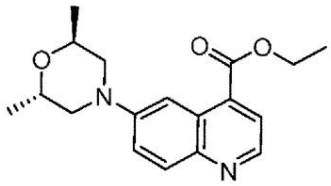


ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、０．１６ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の６－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１６１（８９ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応物を室温で一晩撹拌した。ＭｅＯＨ中の１Ｍ　ＴＦＡ（２９９μＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を室温で濃縮した。残渣をＭｅＣＮ中でスラリーにし、濃縮して、赤色固体として粗製の標題の化合物（０．１２３ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋２７１．２。

【０５２３】

中間体１６３：６－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２５９】



６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（０．０９８ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリン（０．０５２ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．０３０ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．３４２ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びジオキサン（０．９ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５～９０℃で１．５時間激しく撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で希釈し、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．１５ｇ；１．４ｍｍｏｌ／ｇ）とともに室温で一晩撹拌し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１に通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３５～７５％）により精製して、黄色のシロップとして標題の化合物（０．１０９ｇ、９９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３１５．３。

【０５２４】

中間体１６４：６－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化２６０】



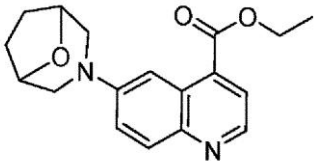
ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、１４９μＬ、０．５７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の６－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチ

ル中間体１６３（８９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応物を室温で一晩撹拌した。追加のａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、３７μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を５０℃で４５分間撹拌した。反応物を室温まで到達させ、ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、１４９μＬ、０．５７ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を濃縮し、ＭｅＣＮ／H_2Oから凍結乾燥させて、赤色固体として粗製の標題の化合物（０．１１６ｇ）を得た；ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．２。

【０５２５】

中間体１６５：６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２６１】



６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（０．０９８ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン（０．０５１ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．０３０ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．３４２ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びジオキサン（０．９ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５～９０℃で１時間５０分の間激しく撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で希釈し、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．１５ｇ、１．４ｍｍｏｌ／ｇ）とともに室温で一晩撹拌した。混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１に通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：２５～６５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０９９ｇ、９１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１３．２。

【０５２６】

中間体１６６：６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２６２】

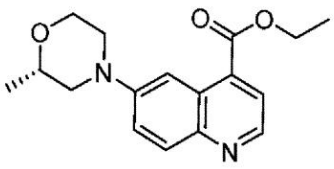


ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、１６０μＬ、０．６１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１６５（９５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応物を、５０℃で１時間３０分の間、続いて室温で一晩撹拌した。ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、０．１２ｍＬ、０．４６ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を室温で濃縮して、赤色固体として粗製の標題の化合物（０．１０８ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８５．１。

【０５２７】

中間体１６７：（Ｓ）－６－（２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２６３】

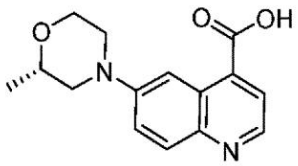


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（０．０９８ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－２－メチルモルホリン（０．０４６ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．０３０ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．３４２ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びジオキサン（０．９ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５～９０℃で２時間激しく撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で希釈し、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．１５ｇ；１．４ｍｍｏｌ／ｇ）とともに室温で一晩撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１に通して濾過し、フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ（勾配：２０～６０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０９６ｇ、９１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３０１．３。

【０５２８】

中間体１６８：（Ｓ）－６－（２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化２６４】

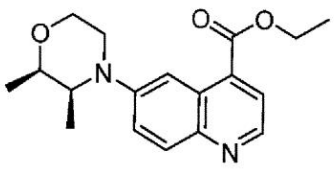


ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、０．１６ｍＬ、０．６１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１６７（９１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に加え、５０℃で１時間３０分の間、続いて室温で一晩撹拌した。ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、１２０μＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を濃縮して、赤色固体として粗製の標題の化合物（０．１０８ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$２７３．１。

【０５２９】

中間体１６９：６－（（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２６５】



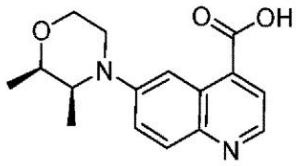
６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（０．１４０ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリン塩酸塩（０．０９９ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（０．０５７ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．４８９ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）及び無水ジオキサン（１．３ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８０～８５℃で一晩激しく撹拌した。反応混合物を室温まで到達させ、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．２ｇ；１．４ｍｍｏｌ／ｇ）とともに一晩撹拌した。混合物を濾過し（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１）、フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残渣を、分取

ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３５～７５％）により精製した。化合物をＤＣＭ中で溶解させ、H_2Oで洗浄し、有機層を濃縮して、黄色固体として標題の化合物（０．１１１ｇ、７１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３１５．３。

【０５３０】

中間体１７０：６－（（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化２６６】

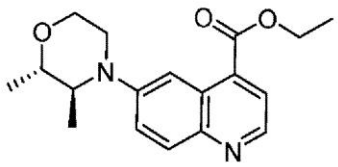


ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、２２８μＬ、０．８７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の６－（（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１６９（１０９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を５０℃で７０分間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、０．１８ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を濃縮し、ＭｅＣＮ／H_2Oから凍結乾燥させて、赤色固体として粗製の標題の化合物（０．１３７ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$２８７．２。

【０５３１】

中間体１７１：６－（（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２６７】

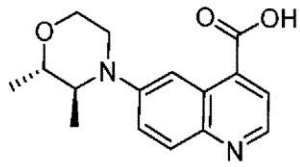


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（９８ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、臭化水素酸（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリン（国際公開第２０１４／０１６８４９号パンフレット）（９５ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（４４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３４２ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及び無水ジオキサン（０．９ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８０～８５℃で一晩激しく撹拌した。反応混合物を室温まで到達させ、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で希釈し、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．１５ｇ；１．４ｍｍｏｌ／ｇ）とともに室温で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾塊をＥｔＯＡｃで洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３５～６５％）により精製して、黄色の薄膜として標題の化合物（０．０８８ｇ、８０％）を得た；ｍ／ｚ（ＥＳＩ）[Ｍ＋Ｈ]$^+$３１５．３。

【０５３２】

中間体１７２：６－（（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化２６８】

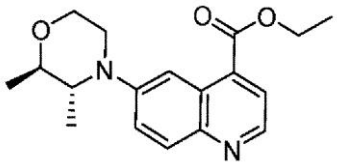


ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、１８２μＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２．３ｍＬ）中の６－（（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１７１（８７ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に加え、５０℃で５０分間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、０．１４６ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を濃縮し、ＭｅＣＮ／$Ｈ_2$Ｏから凍結乾燥させて、暗橙色固体として粗製の標題の化合物（０．１０７ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．２。

【０５３３】

中間体１７３：６－（（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化２６９】

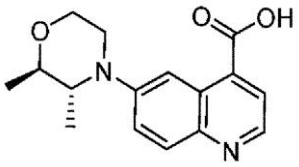


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（９８ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、臭化水素酸（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ジメチルモルホリン（８９ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（４５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（３４２ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びジオキサン（０．９ｍＬ）の混合物を、$Ｎ_2$（ｇ）下にて８０～８５℃で１７．５時間激しく撹拌した。反応物を室温まで到達させ、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で希釈し、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．１５ｇ、１．４ｍｍｏｌ／ｇ）とともに室温で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾塊をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３５～７０％）により精製して、黄色の薄膜として標題の化合物（０．０８８ｇ、８０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１５．２７。

【０５３４】

中間体１７４：６－（（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化２７０】

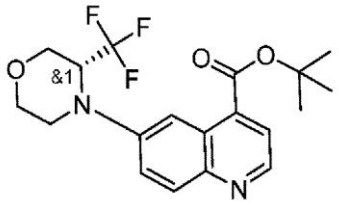


ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、１７８μＬ、０．６８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２．３ｍＬ）中の６－（（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体１７３（８５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を５０℃で４５分間撹拌した。反応物を室温まで到達させ、ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、１４２μＬ、０．５４ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を濃縮し、ＭｅＣＮ／$Ｈ_2$Ｏから凍結乾燥させて、暗橙色固体として粗製の標題の化合物（０．１１１ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．３。

【０５３５】

中間体１７５：（Ｒ）－６－（３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル

【化２７１】



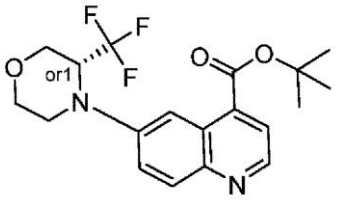
６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９８ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（１１０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）モルホリン塩酸塩（２４１ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９４５ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）及びジオキサン（２．４ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８０～８５℃で一晩激しく撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（３６０ｍｇ、負荷１．４ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、混合物を一晩撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、濾過した（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１）。濾塊をＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３５～７５％）により精製して、標題の化合物（０．２６ｇ、７０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３８３．２９。

【０５３６】

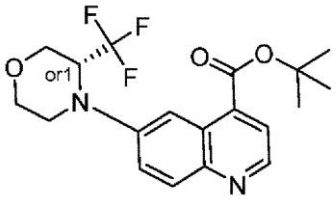
中間体１７６：（Ｒ）－６－（３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｒｅｌ－ｔｅｒｔ－ブチル異性体１

中間体１７７：（Ｒ）－６－（３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｒｅｌ－ｔｅｒｔ－ブチル異性体２

【化２７２】



異性体１



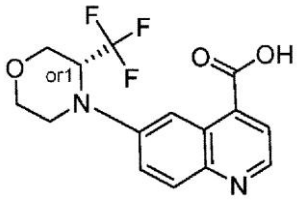
異性体２

（Ｒ）－６－（３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル中間体１７５（２５９ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の異性体を、移動相としてCO_2中の２０％　ＩＰＡ／ＤＥＡ　１００／２０ｍＭ、１２０ｂａｒを使用するＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（５μｍ、２５０×３０ｍｍ　ＩＤ）上での分取キラルＳＦＣによって分離して、１番目に溶出する化合物（Ｒ）－６－（３－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｒｅｌ－ｔｅｒｔ－ブチル異性体１中間体１７６（０．１１４ｇ、４４％）及び２番目に溶出する化合物（Ｒ）－６－（３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｒｅｌ－ｔｅｒｔ－ブチル異性体２中間体１７７（０．１２２ｇ、４７％）を得た。

【０５３７】

中間体１７８：ｒｅｌ－（Ｒ）－６－（３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸異性体１

【化２７３】



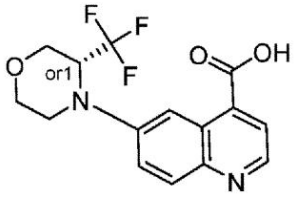
異性体１

９０％　ＴＦＡ（ａｑ、０．５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｒｅｌ－ｔｅｒｔ－ブチル異性体１中間体１７６（１０１ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で１時間加熱した。反応溶液を濃縮し、残渣を、ＭｅＣＮ／H_2Oから凍結乾燥させて、赤色の粘稠な油として粗製の標題の化合物（０．１５０ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２７．１。

【０５３８】

中間体１７９：ｒｅｌ－（Ｒ）－６－（３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸異性体２

【化２７４】



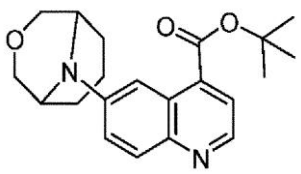
異性体２

９０％　ＴＦＡ（ａｑ、０．５ｍＬ）中の中間体１７７（Ｒ）－６－（３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）－キノリン－４－カルボン酸ｒｅｌ－ｔｅｒｔ－ブチル異性体２（１０８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で１時間加熱した。反応溶液を濃縮し、残渣を、ＭｅＣＮ／H_2Oから凍結乾燥させて、赤色油として粗製の標題の化合物（０．１５２ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２７．１。

【０５３９】

中間体１８０：６－（３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２７５】



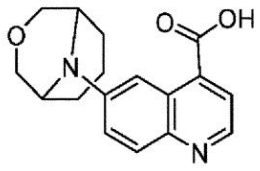
６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（３０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン塩酸塩（５６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２６０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）及びジオキサン（０．６５ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８０～８５℃で一晩激しく撹拌した。反応混合物を室温まで到達させ、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で希釈し、混合物を、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（１４０ｍｇ；１．４ｍｍｏｌ／ｇ）とともに室温で２時間撹拌した。混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１に通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３５～８０％）により精製して、標題の化合物（０．０

６５ｇ、６９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３５５．４。

【０５４０】

中間体１８１：６－（３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化２７６】

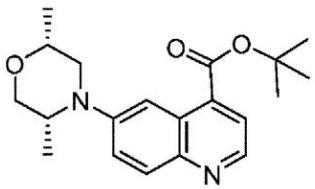


９０％　ＴＦＡ（ａｑ、０．５ｍＬ）中の６－（３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１８０（５６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で１．５時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、ＭｅＣＮ／H_2Oから凍結乾燥させて、粗製の標題の化合物（０．０７０ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋２９９．３。

【０５４１】

中間体１８２：６－（（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２７７】

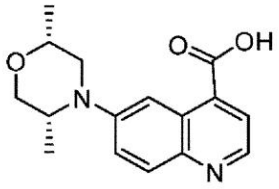


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４７３ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（５５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジメチルモルホリン塩酸塩（９６ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１．２ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５℃で１９時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で希釈し、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（１５０ｍｇ；負荷１．４ｍｍｏｌ／ｇ）とともに２時間撹拌した。混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１のパッドに通して濾過し、フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（９ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３５～７５％）により精製して、標題の化合物（０．１４７ｇ、８９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３４３．３。

【０５４２】

中間体１８３：６－（（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化２７８】



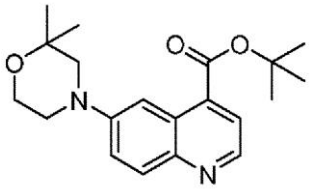
バイアルに、６－（（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１８２（０．１２ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及び９０％　ＴＦＡ（ａｑ、０．５ｍＬ）を充填し、５０℃で１時間４０分の間加熱した。反応混合物を

濃縮した。H_2O及びＭｅＣＮの混合物を残渣に加え、得られた混合物を濃縮して、粗製の標題の化合物（０．１５８ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．２。

【０５４３】

中間体１８４：６－（２，２－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２７９】

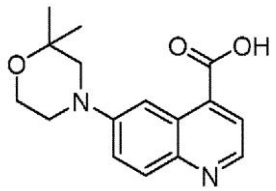


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４７３ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、２，２－ジメチルモルホリン（０．０６９ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１．２ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５℃で２２時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で希釈し、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（０．１５０ｇ；負荷１．４ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、混合物を２時間撹拌した。混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１のパッドに通して濾過し、フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（９ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配３５～７５％）により精製して、標題の化合物（０．１３６ｍｇ、８２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４３．４。

【０５４４】

中間体１８５：６－（２，２－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化２８０】

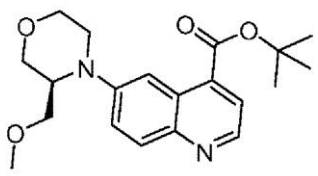


バイアルに、粗製の６－（２，２－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１８４（０．１２０ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及び９０％　ＴＦＡ（ａｑ、０．５ｍＬ）を充填した。バイアルを５０℃で１時間４０分の間加熱した。反応混合物を濃縮した。H_2O及びＭｅＣＮの混合物を残渣に加え、混合物を濃縮して、粗製の標題の化合物（０．１４５ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．２。

【０５４５】

中間体１８６：（Ｓ）－６－（３－（メトキシメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２８１】



６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－３－（メトキシメチル）モルホリン塩酸塩（１０６ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（５６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、

Cs_2CO_3（４７６ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１．２ｍＬ）の混合物を、８０～８５℃で１５時間激しく撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～７５％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１４６ｇ、８４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５９．３。

【０５４６】

中間体１８７：６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２８２】



６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４７３ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（５５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリン塩酸塩（９６ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１．２ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５℃で６０時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を、ＥｔＯＡｃで３．５ｍＬまで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１に通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～７５％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色油として標題の化合物（７３ｍｇ、４１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４３．３。

【０５４７】

中間体１８８：６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化２８３】

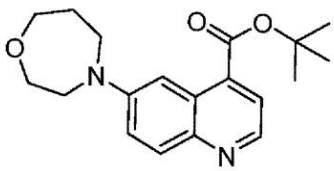


９０％　ＴＦＡ（ａｑ、１ｍＬ）中の６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１８７（６７ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で３時間撹拌した。反応物を濃縮し、残渣を、ＤＣＭ及びヘプタンの混合物から濃縮し、真空下で乾燥させて、粗製の標題の化合物（０．１２７ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７．２。

【０５４８】

中間体１８９：６－（１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２８４】

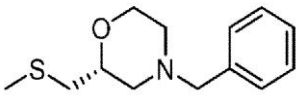


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４７３ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、１，４－オキサゼパン塩酸塩（８３ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１．２ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５℃で２２時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で希釈した。ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（約１５０ｍｇ；負荷１．４ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、混合物を２時間撹拌し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１のパッドに通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（９ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ（勾配：２５～１００％）により精製した。適切な画分を部分的に濃縮して、ＭｅＣＮを除去し、水性混合物を、８％ $NaHCO_3$（ａｑ）で塩基性化し、ＤＣＭで抽出した。有機層を濃縮して、標題の化合物（０．１１７ｇ、７４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２９．３。

【０５４９】

中間体１９０：（Ｒ）－４－ベンジル－２－（（メチルチオ）メチル）モルホリン

【化２８５】

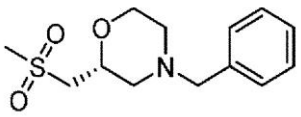


ＫＩ（７．３ｇ、４４．５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２．０Ｌ）中の（Ｒ）－４－ベンジル－２－（クロロメチル）モルホリン（２００ｇ、０．８９ｍｏｌ）の溶液に加えた後、１８％ $NaSCH_3$（ａｑ、６９０ｇ、１．７８ｍｏｌ）を0℃で加えた。混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（５００ｍＬ）及び塩水（５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、無色油として標題の化合物（１９２ｇ、９１％）を得た；ＭＳ ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２３８．０。

【０５５０】

中間体１９１：（Ｒ）－４－ベンジル－２－（（メチルスルホニル）メチル）モルホリン

【化２８６】

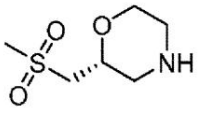


ｍ－ＣＰＢＡ（４９４ｇ、２．４３５ｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ（２Ｌ）中の（Ｒ）－４－ベンジル－２－（（メチルチオ）メチル）モルホリン中間体１９０（１９２ｇ、０．８１２ｍｏｌ）の溶液に１０℃で少量ずつ加えた。添加の後、混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を、飽和$NaHSO_3$（２×１Ｌ）、飽和$NaHCO_3$（３×１Ｌ）、及び塩水（８００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ／石油エーテル（１００ｍＬ／５００ｍＬ）によってトリチュレートし、固体を濾過により回収して、白色固体として標題の化合物（１３０ｇ、６０％）を得た；ＭＳ ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６９．９。

【０５５１】

中間体１９２：（Ｒ）－２－（（メチルスルホニル）メチル）モルホリン

【化２８７】



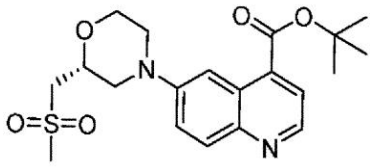
ＭｅＯＨ（１０００ｍＬ）中の（Ｒ）－４－ベンジル－２－（（メチルスルホニル）メチ

ル）モルホリン中間体１９１（１２０ｇ、０．４４ｍｏｌ）及びＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１２ｇ）の混合物を、４０℃で２４時間水素化（５０ＰｓｉＨ$_2$）した。得られた混合物を濾過して、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃを除去し、濾液を濃縮して、白色固体として標題の化合物（６８ｇ、８６％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$１８０．２。

【０５５２】

中間体１９３：（Ｒ）－６－（２－（（メチルスルホニル）メチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２８８】

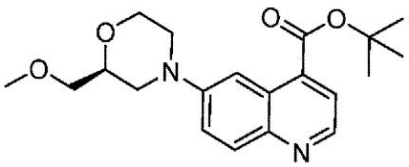


標題の化合物を、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－２－（（メチルスルホニル）メチル）モルホリン中間体１９２（０．１０８ｇ、０．６ｍｍｏｌ）から出発して中間体１８９の手順と同様に合成して、標題の化合物（１４７ｍｇ、７５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$４０７．２。

【０５５３】

中間体１９４：（Ｓ）－６－（２－（メトキシメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２８９】

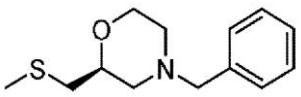


標題の化合物を、２０時間の反応時間により６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－２－（メトキシメチル）モルホリン塩酸塩（０．１０６ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）から出発して中間体１８７の手順と同様に合成し、精製して、標題の化合物（０．１６ｇ、８８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５９．３。

【０５５４】

中間体１９５：（Ｓ）－４－ベンジル－２－（（メチルチオ）メチル）モルホリン

【化２９０】

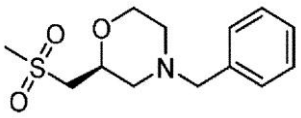


ＫＩ（７．３ｇ、０．０４５ｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２．０Ｌ）中の（Ｓ）－４－ベンジル－２－（クロロメチル）モルホリン（２００ｇ、０．８９ｍｏｌ）の溶液に加えた後、１８％　ＮａＳＣＨ$_3$（ａｑ、６９０ｇ、１．７８ｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×０．５Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を、水（０．５Ｌ）及び塩水（０．５Ｌ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、蒸発乾固させて、無色油として標題の化合物（２００ｇ、９５％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２３８．０。

【０５５５】

中間体１９６：（Ｓ）－４－ベンジル－２－（（メチルスルホニル）メチル）モルホリン

【化２９１】

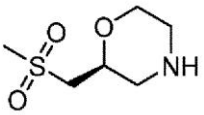


ｍ－ＣＰＢＡ（４９４ｇ、２．４４ｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ（２Ｌ）中の（Ｓ）－４－ベンジル－２－（（メチルチオ）メチル）モルホリン中間体１９５（１９２ｇ、０．８１２ｍｏｌ）の溶液に１０℃未満で少量ずつ加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を、飽和ＮａＨＳＯ$_3$（２×１Ｌ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３×１Ｌ）及び塩水（０．８Ｌ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ＭＴＢＥ（１００ｍＬ）及び石油エーテル（５００ｍＬ）の混合物によってトリチュレートした。固体を、濾過により回収して、白色固体として標題の化合物（１５０ｇ、６８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７０．０。

【０５５６】

中間体１９７：（Ｓ）－２－（（メチルスルホニル）メチル）モルホリン

【化２９２】

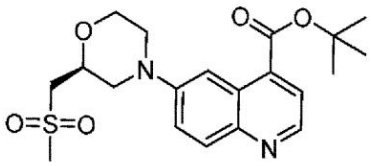


ＭｅＯＨ（１Ｌ）中の（Ｓ）－４－ベンジル－２－（（メチルスルホニル）メチル）モルホリン中間体１９６（１２０ｇ、０．４４ｍｏｌ）及びＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１２ｇ）の混合物を、４０℃で２４時間水素化（５０ＰｓｉＨ$_2$）した。得られた混合物を濾過して、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃを除去し、濾液を濃縮して、白色固体として標題の化合物（４９ｇ、６２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$１８０．２。

【０５５７】

中間体１９８：（Ｓ）－６－（２－（（メチルスルホニル）メチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２９３】

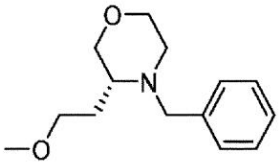


標題の化合物を、２０時間の反応時間により６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－２－（（メチルスルホニル）メチル）モルホリン中間体１９７（０．１１３ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）から出発して中間体１８７の手順と同様に合成し、精製して、標題の化合物（０．１１１ｇ、５０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$４０７．２。

【０５５８】

中間体１９９：（Ｒ）－４－ベンジル－３－（２－メトキシエチル）モルホリン

【化２９４】

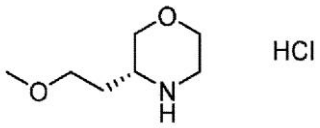


ＮａＨ（２４．４ｇ、０．６１ｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１．３０Ｌ）中の（Ｒ）－２－（４－ベンジルモルホリン－３－イル）エタン－１－オール国際公開第２０１１１１８７５号パンフレット（９０ｇ、０．４１ｍｏｌ）の溶液に０℃で加え、反応物を１時間撹拌した。ＭｅＩ（６３．６ｇ、４４８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、６時間撹拌した。反応をH_2O（０．８０Ｌ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１．５０Ｌ）で抽出した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題の化合物（１００ｍｇ、１００％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２３６．１。

【０５５９】

中間体２００：（Ｒ）－３－（２－メトキシエチル）モルホリン塩酸塩

【化２９５】

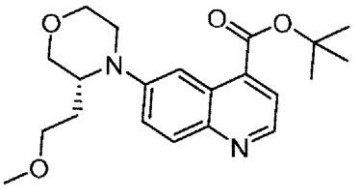


Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２５ｇ）を、ＭｅＯＨ（１．０Ｌ）中の（Ｒ）－４－ベンジル－３－（２－メトキシエチル）モルホリン中間体１９９（１００ｇ、０．４２５ｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を５０℃で１６時間水素化した。反応混合物を濾過し、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃを濾液に加えた。濾液を濃縮し、残渣を、ＥｔＯＡｃでトリチュレートして、標題の化合物（５２ｇ、６８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$１４５．９。

【０５６０】

中間体２０１：（Ｒ）－６－（３－（２－メトキシエチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２９６】

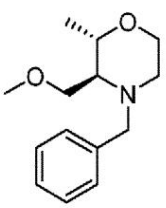


標題の化合物を、２０時間の反応時間により６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－（２－メトキシエチル）モルホリン塩酸塩中間体２００（０．１１４ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）から出発して中間体１８７の手順と同様に合成し、精製して、標題の化合物（０．１５１ｇ、７９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７３．３。

【０５６１】

中間体２０２：（２Ｓ，３Ｓ）－４－ベンジル－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリン

【化２９７】



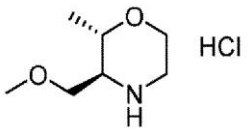
ＮａＨ（１９．５ｇ、８１４ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１．２Ｌ）中の（（２Ｓ，３Ｓ）－４－ベンジル－２－メチルモルホリン－３－イル）メタノール（国際公開第２０１５／１４４０９３号パンフレット）（９０ｇ、４０７ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で加え、懸濁液を

５℃で１時間撹拌した。ＭｅＩ（６３．６ｇ、４４８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応物を２時間撹拌した。温度を室温まで上昇させ、反応物を一晩撹拌した。反応を、H_2Oの添加により０℃でクエンチし、ＤＣＭ（２×２Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、油として標題の化合物（１００ｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２３５．９。

【０５６２】

中間体２０３：（２Ｓ，３Ｓ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリン塩酸塩

【化２９８】

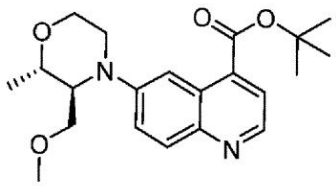


$Pd(OH)_2$／Ｃ（２０ｇ）を、ＭｅＯＨ（１Ｌ）中の（２Ｓ，３Ｓ）－４－ベンジル－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリン中間体２０２（１００ｇ、４０７ｍｍｏｌ）の溶液にN_2（ｇ）下で加えた。系を真空にし、N_2（ｇ）（３×）で再充填し、５０℃で１８時間水素化（５０ｐｓｉ）した。反応物を濾過し、濾液を濃縮した。ＥｔＯＡｃ中のＨＣｌを残渣に加え、混合物を３０分間撹拌した。固体を濾過により回収し、ＥｔＯＡｃで洗浄し、乾燥させて、固体として標題の化合物（５７ｇ、７９％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$１４６．１。

【０５６３】

中間体２０４：６－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化２９９】

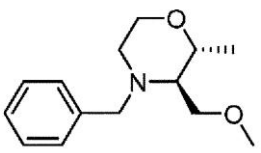


標題の化合物を、２０時間の反応時間により６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４９ｍｇ、０．４８　ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ，３Ｓ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリン塩酸塩中間体２０３（０．１１４ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）から出発して中間体１８７の手順と同様に合成し、精製して、標題の化合物（０．１５５ｇ、７１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７３．４。

【０５６４】

中間体２０５：（２Ｒ，３Ｒ）－４－ベンジル－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリン

【化３００】



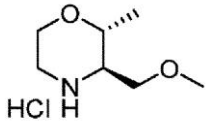
ＮａＨ（２３．４ｇ、５８４ｍｍｏｌ、６０％）を、ＴＨＦ（１．５Ｌ）中の（（２Ｒ，３Ｒ）－４－ベンジル－２－メチルモルホリン－３－イル）メタノール（８６ｇ、０．３９ｍｏｌ）の溶液に－５～０℃で加え、混合物を０℃で２時間撹拌した。ＭｅＩ（６０．７ｇ、４２８ｍｍｏｌ）を滴下して加え、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をH_2Oでクエンチし、ＤＣＭ（３×１Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を、無水$MgSO_4$で乾

燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題の化合物（８８ｇ、８６％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋２３６．１。

【０５６５】

中間体２０６：（２Ｒ，３Ｒ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリン塩酸塩

【化３０１】

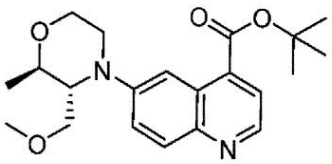


Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（２０ｇ）を、ＭｅＯＨ（１Ｌ）中の（２Ｒ，３Ｒ）－４－ベンジル－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリン中間体２０５（８６ｇ、３７０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。混合物を、Ｈ$_2$（ｇ）下（５０Ｐｓｉ）にて５０℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）中の４ＭＨＣｌを濾液に加え、溶媒を蒸発させて、淡黄色固体として標題の化合物（５５ｇ、８２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋１４６．０。

【０５６６】

中間体２０７：６－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリノ）－キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３０２】

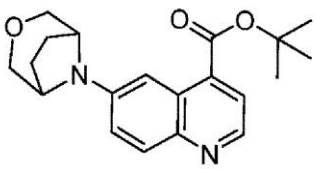


標題の化合物を、１４．５時間の反応時間により６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１４９ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及び（２Ｒ，３Ｒ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリン塩酸塩中間体２０６（０．１１０ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）から出発して中間体１８７の手順と同様に合成した。化合物を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中の０～４０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題の化合物（０．１２８ｇ、７１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３７３．４。

【０５６７】

中間体２０８：６－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３０３】



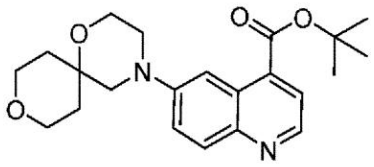
６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩（１２６ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（７４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（６３４ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１．６ｍＬ）の混合物を、Ｎ$_2$（ｇ）下にて８０～８５℃で２７時間激しく撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１に通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。化合物を、

シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中の０～７５％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、９０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３４１．３。

【０５６８】

中間体２０９：６－（１，９－ジオキサ－４－アザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３０４】

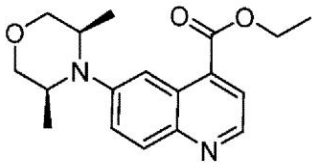


標題の化合物を、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及び１，９－ジオキサ－４－アザスピロ［５．５］ウンデカン塩酸塩（０．１１６ｇ、０．６ｍｍｏｌ）から出発して中間体１８９の手順と同様に合成して、標題の化合物（１４７ｍｇ、７５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３８５．３。

【０５６９】

中間体２１０：６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化３０５】

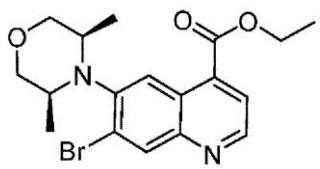


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（１６０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及び（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルモルホリン塩酸塩（１０６ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（４９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５５８ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて９０℃で１３時間激しく撹拌した。別のバッチのＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（２０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を９０℃で一晩激しく撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１に通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～６５％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色の薄膜として標題の化合物（０．０７０ｇ、３９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３１５．２。

【０５７０】

中間体２１１：７－ブロモ－６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化３０６】



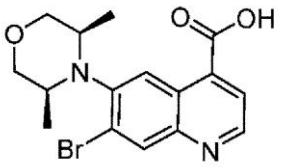
ＮＢＳ（３９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を、ＨＦＩＰ（２ｍＬ）中の６－（（３Ｓ，５Ｒ

）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体２１０（６５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で加え、反応物を０℃で１時間撹拌した。ＮＢＳ（８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を０℃で１０分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、化合物を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～６５％）により精製して、標題の化合物（０．０１２ｇ、１５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３９３．１、３９５．１。

【０５７１】

中間体２１２：７－ブロモ－６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化３０７】

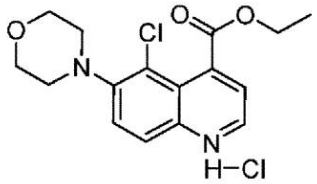


２Ｍ　ＮａＯＨ（ａｑ、７５μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２００μＬ）中の７－ブロモ－６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体２１１（１２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。反応物を５０℃で２５分間加熱した。溶液を室温まで冷却し、ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、３９．５μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を、$Ｎ_2$（ｇ）流下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ中でスラリーにし、濃縮して（３×）、橙色固体として粗製の標題の化合物（０．０２０ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３６５．１、３６７．１。

【０５７２】

中間体２１３：５－クロロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸エチル塩酸塩

【化３０８】

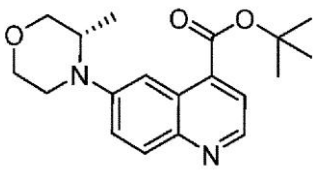


ＮＣＳ（５６ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）中の６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸エチル中間体１４３（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に室温で加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中で溶解させた。ジオキサン中の４ＭＨＣｌ（８７μＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を、沈殿が完了したように見えるまで撹拌した。固体を濾過により回収し、ＥｔＯＡｃで洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（０．１０３ｇ、８３％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３２１．２。

【０５７３】

中間体２１４：（Ｓ）－６－（３－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３０９】



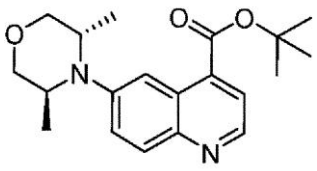
ＣＰＭＥ（０．７ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１

０４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、２’－（ビス（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）ホスファンイル）－３’，６’－ジメトキシ－Ｎ２，Ｎ２，Ｎ６，Ｎ６－テトラメチル－［１，１’－ビフェニル］－２，６－ジアミン（２６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（９ｍｇ、１０μｍｏｌ）、２－メチルブタン－２－オレイン酸ナトリウム（４８ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－３－メチルモルホリン（４１ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下にて８０～８５℃で３時間加熱した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～７５％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色の薄膜として標題の化合物（０．０５２ｇ、４７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　３２９．４。

【０５７４】

中間体２１５：６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３１０】

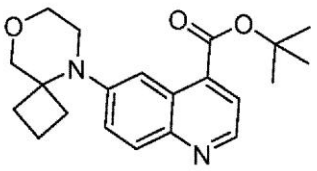


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、２’－（ビス（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）ホスファンイル）－３’，６’－ジメトキシ－Ｎ２，Ｎ２，Ｎ６，Ｎ６－テトラメチル－［１，１’－ビフェニル］－２，６－ジアミン（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（９ｍｇ、９．７μｍｏｌ）、２－メチルブタン－２－オレイン酸ナトリウム（３９ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチルモルホリン（５９ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及びＣＰＭＥ（０．７ｍＬ）の混合物を、アルゴン下にて８０℃で４時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～７５％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色の薄膜として標題の化合物（０．０５４ｇ、４８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４３．４。

【０５７５】

中間体２１６：６－（８－オキサ－５－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３１１】



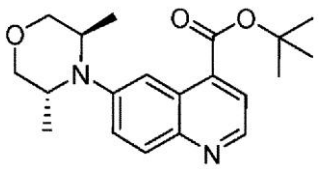
６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、８－オキサ－５－アザスピロ［３．５］ノナン塩酸塩（１０４ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（５６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４７６ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１．２ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８０～８５℃で１８時間激しく撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１に通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、シリカ上で

の順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～６５％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色の薄膜として標題の化合物（０．１０３ｇ、６０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５５．４。

【０５７６】

中間体２１７：６－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３１２】

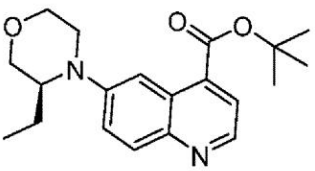


N_2（ｇ）下にて、バイアルに、撹拌子、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリン塩酸塩（３０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（１８ｍｇ、１５μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１２７ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及びジオキサン（０．６ｍＬ）を充填した。バイアルを、８０～８５℃で１８時間激しく撹拌し、続いて室温まで冷却した。反応を、繰り返したが、（２６ｍｇ、２３μｍｏｌ）のＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］を使用した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、合わせた混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１のパッドに通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～６５％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色油として標題の化合物（４８ｍｇ、５４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４３．４。

【０５７７】

中間体２１８：（Ｓ）－６－（３－エチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３１３】

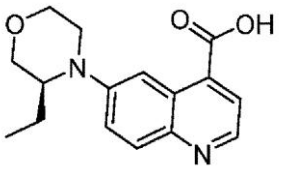


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（９ｍｇ、７．７２μｍｏｌ）、（Ｓ）－３－エチルモルホリン塩酸塩（８６ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２７６ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）及びＣＰＭＥ（１．５ｍＬ）の混合物を、アルゴン下にて８０℃で一晩撹拌した。Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（１７ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を２日の反応時間まで８０℃で続けた。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～７５％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色の薄膜として標題の化合物（０．０５０ｇ、５１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４３．４。

【０５７８】

中間体２１９：（Ｓ）－６－（３－エチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸

【化３１４】

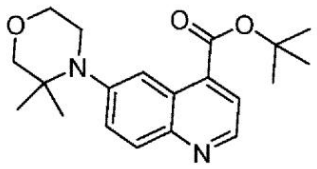


９０％　ＴＦＡ（ａｑ、０．５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（３－エチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２１８（３２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の溶液を、２５～３０℃で４時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をヘプタン（２×）から濃縮して、粗製の標題の化合物（０．０４８ｇ、９９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋２８７．３。

【０５７９】

中間体２２０：６－（３，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３１５】

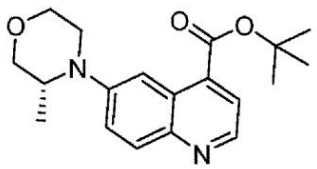


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（５０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、３，３－ジメチルモルホリン（７５ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２１１ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及びＣＰＭＥ（１．５ｍＬ）の混合物を、アルゴン下にて８０℃で２日間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～７５％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色の薄膜として標題の化合物（０．０５３ｇ、４８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３４３．３。

【０５８０】

中間体２２１：（Ｒ）－６－（３－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３１６】



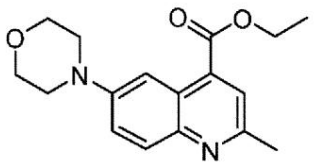
６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、２’－（ビス（３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）ホスファンイル）－３’，６’－ジメトキシ－Ｎ２，Ｎ２，Ｎ６，Ｎ６－テトラメチル－［１，１’－ビフェニル］－２，６－ジアミン（３１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、２－メチルブタン－２－オレイン酸ナトリウム（３９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－メチルモルホリン（３３ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びＣＰＭＥ（０．６ｍＬ）の混合物を、アルゴン下にて８０～８５℃で３時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を、ＥｔＯＡｃとH_2Oの間で分配した。混合物を濾過し、層を分離させた。水層をＥｔＯＡｃ（２×）で抽出し、合わせた有機層を、相分離器に通過さ

せ、濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の０～７５％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、黄色の薄膜として標題の化合物（０．０６７ｇ、７６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３２９．３。

【０５８１】

中間体２２２：２－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸エチル

【化３１７】

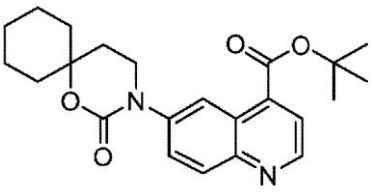


Ｐｄ（ｄｂａ）$_2$（１６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ（２５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（２３１ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ＢｕＯＨ（３ｍＬ）中の６－ブロモ－２－メチルキノリン－４－カルボン酸エチル（１６０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）に加えた。モルホリン（４７ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を加え、反応フラスコにゴム隔膜を装着し、N_2（ｇ）でパージし、９０℃で一晩加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2O及び塩水で洗浄した。有機層を蒸発させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｅ、（勾配：１５～５５％）により精製して、標題の化合物（８９ｍｇ、５５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＋３０１．３。

【０５８２】

中間体２２３：６－（２－オキソ－１－オキサ－３－アザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３１８】



工程ａ）６－（（２－（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチル）アミノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２００ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．０６２ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．６３４ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）、１－（２－アミノエチル）－シクロヘキサン－１－オール塩酸塩（０．１５２ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）及び無水ジオキサン（３．２５ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８５℃で３時間激しく撹拌した。バイアルを室温まで到達させ、ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（３００ｍｇ；負荷：１．４ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、混合物を一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ及びH_2Oで希釈し、得られた混合物を濾過した。濾液の層を分離し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の６－（（２－（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチル）アミノ）－キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。

【０５８３】

工程ｂ）６－（２－オキソ－１－オキサ－３－アザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

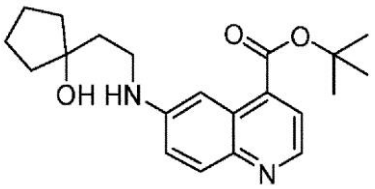
トリホスゲン（０．１４８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１２ｍＬ）中の工程ａ）由来の粗製の６－（（２－（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチル）アミノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル及びＤＩＰＥＡ（０．４５３ｍＬ、２．６０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応混合物を室温で１０分間撹拌し、続いて１２０℃で２０分間加熱した。ＤＩＰＥＡ（０．１１３ｍＬ、０．６５ｍｍｏｌ）を加え、反応

物を１２０℃で５分間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2O及び８％　ＮａHCO_3（ａｑ）で洗浄し、相分離器に通過させ、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３５～７５％）により精製した。精製された生成物をＤＣＭ中で溶解させ、H_2Oで洗浄し、濃縮して、淡黄色固体として標題の化合物（０．１２ｇ、４７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９７．５。

【０５８４】

中間体２２４：６－（（２－（１－ヒドロキシシクロペンチル）エチル）アミノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３１９】

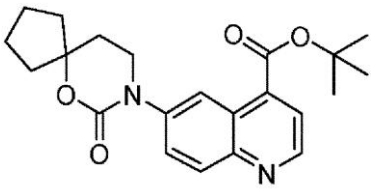


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２００ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．０６２ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．６３４ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）、１－（２－アミノエチル）－シクロペンタン－１－オール（１７０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）及び無水ジオキサン（３．２５ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて８０～８５℃で７５分間激しく撹拌し、続いて室温まで到達させた。ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（３００ｍｇ；負荷１．４ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、混合物を１．５時間撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、濾過した（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１）。フィルターパッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３５～７５％）により精製した。純粋な画分を部分的に濃縮して、大部分のＭｅＣＮを除去し、得られた水性混合物をＤＣＭで抽出し、相分離器を使用して相を分離した。有機層を濃縮して、黄色の粘稠な油として標題の化合物（０．１６３ｇ、７１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５７．４。

【０５８５】

中間体２２５：６－（７－オキソ－６－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３２０】

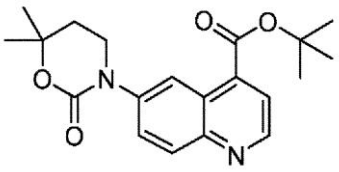


トリホスゲン（７４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ（４．５ｍＬ）中の６－（（２－（１－ヒドロキシシクロペンチル）エチル）アミノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２２４（１５９ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２８９μＬ、１．６６ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌し、続いて１２０℃で１５分間加熱した。溶液を濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：３０～７０％）により精製した。精製された生成物をＤＣＭ中で溶解させ、H_2Oで洗浄した。水層をＤＣＭ（ｘ４）で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、淡黄色の泡として標題の化合物（０．１０６ｇ、６７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３８３．４。

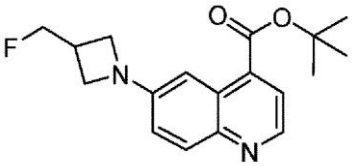
【０５８６】

中間体２２６：６－（６，６－ジメチル－２－オキソ－１，３－オキサジナン－３－イル

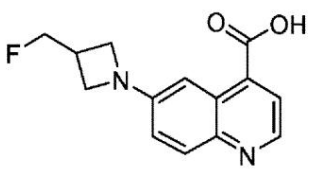
）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化３２１】



１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、６，６－ジメチル－１，３－オキサジナン－２－オン（国際公開第２０１３／０５０４５４号パンフレット）（１７６ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５９２ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２４時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、分取ＴＬＣ（溶出液：石油エーテル、ＥｔＯＡｃ　１：１）により精製して、白色固体として標題の化合物（０．０４０ｇ、１２％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５７．２５。
【０５８７】
中間体２２７：６－（３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化３２２】

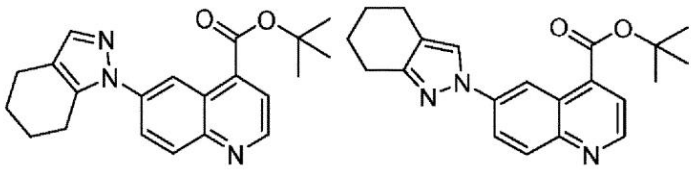


Cs_2CO_3（９７７ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、３－（フルオロメチル）アゼチジン塩酸塩（２５１ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＤａｖｅＰｈｏｓ（７９ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）に１３℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、褐色のゴムとして標題の化合物（０．２８２ｇ、８９％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１７。
【０５８８】
中間体２２８：６－（３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化３２３】

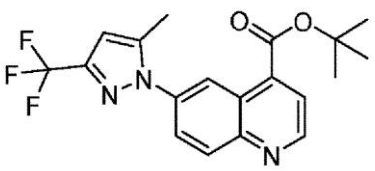


ＴＦＡ（５ｍＬ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－（３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２２７（２７４ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）に１０℃で加えた。得られた溶液を１０℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、粗製の標題の化合物（０．４６６ｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６１。

【０５８９】
中間体２２９：６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
中間体２３０：６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－インダゾール－２－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化３２４】



Cs_2CO_3（１０５７ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール（２９７ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）及びＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（１４９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）に１５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で１６時間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、２：１）に続いて分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：７０～９０％）により精製して、淡黄色固体として１番目に溶出する化合物６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２２９（０．０４０ｇ、７％）；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０１（ｄ，１Ｈ），８．９２（ｄ，１Ｈ），８．２５（ｄ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），２．９２（ｔ，２Ｈ），２．６５（ｔ，２Ｈ），１．８９（ｔ，４Ｈ），１．７０（ｓ，９Ｈ）．
及び白色固体として２番目に溶出する化合物６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－インダゾール－２－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２３０（０．２４５ｇ、４３％）；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０１（ｄ，１Ｈ），８．９２（ｄ，１Ｈ），８．２５（ｄ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），２．９２（ｔ，２Ｈ），２．６５（ｔ，２Ｈ），１．８９（ｔ，４Ｈ），１．７０（ｓ，９Ｈ）を得た。
位置異性体の配置は、ＮＯＥＳＹ　ＮＭＲによって割り当てられた。
【０５９０】
中間体２３１：６－（５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化３２５】



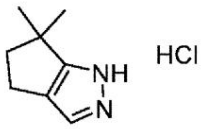
Cs_2CO_3（５２９ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール（１８３ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）及びＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（７５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）にN_2（ｇ）下にて１０℃で加えた。得られた懸濁液を１００℃で１５時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（

ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、２：１）に続いて分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：６０～８５％）により精製して、白色固体として標題の化合物（０．１３３ｇ、４３％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋３７８。

【０５９１】

中間体２３２：６，６－ジメチル－２，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］ピラゾール塩酸塩

【化３２６】

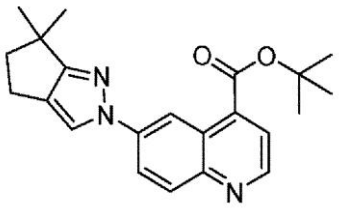


ヒドラジン水和物（５．３ｇ、１０６ｍｍｏｌ）を、N_2（ｇ）の不活性雰囲気でパージされ、維持された５００ｍＬの三口丸底フラスコ中の撹拌された（５Ｅ）－５－［（ジメチルアミノ）メチリデン］－２，２－ジメチルシクロペンタン－１－オン（１８ｇ、１０８ｍｍｏｌ）に１０分間かけて２５℃で撹拌しながら滴下して加えた。ＥｔＯＨ（１８０ｍｍ、３．１０ｍｏｌ）を加え、得られた溶液を油浴中において還流で一晩加熱した。反応混合物を２５℃まで冷却した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、２００ｍＬのエーテル中で溶解させ、標題の化合物のＨＣｌ塩を、灰白色固体として沈殿させた（１２．６ｇ、６８％）；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋１３７．１。

【０５９２】

中間体２３３：６－（６，６－ジメチル－５，６－ジヒドロシクロペンタ［ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化３２７】

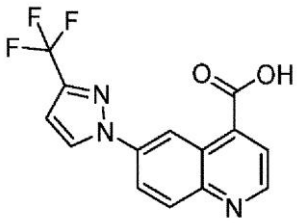


Cs_2CO_3（７９３ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、６，６－ジメチル－２，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタ［ｃ］ピラゾール塩酸塩中間体２３２（２１０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）及びＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（７５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）に１５℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾塊をＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２６８ｇ、９１％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋３６４。

【０５９３】

中間体２３４：６－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３２８】

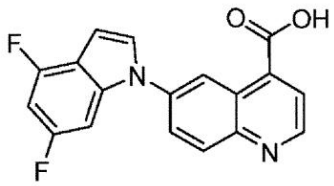


Cs_2CO_3（７７６ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（２００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール（１６２ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）及びCu_2O（１１ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）に１０℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１２０℃で２０時間撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）によりｐＨ約６に調整し、混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して再度濾過した。濾液を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：４０～６０％）により精製して、白色固体として標題の化合物（０．０８８ｇ、３６％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０８。

【０５９４】

中間体２３５：６－（４，６－ジフルオロ－１Ｈ－インドール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３２９】

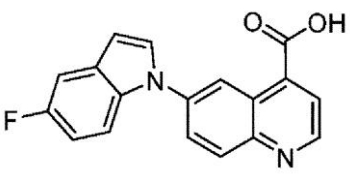


ＣｕＩ（１５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（２００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、４，６－ジフルオロ－１Ｈ－インドール（２４３ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２１９ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）の溶液にN_2（ｇ）下で加えた。反応物を１５０℃で１５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、反応混合物を、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ６に調整した。沈殿物を濾過により回収し、H_2O（３０ｍＬ）で洗浄して、褐色固体を得た。固体をＤＭＦ（１５ｍＬ）中で溶解させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮して、褐色固体として粗製の標題の化合物（０．２０ｇ、７８％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２５。

【０５９５】

中間体２３６：６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３３０】



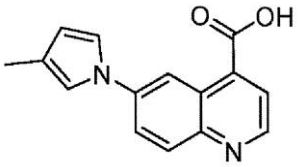
Cs_2CO_3（２３８ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、５－フルオロ－１Ｈ－インドール（９９ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）及びCu_2O（７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）に１０℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１２０℃で１

９時間撹拌した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ約６に調整し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドに通して濾過した。濾液を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：４５～７０％）により精製して、淡黄色固体として標題の化合物（０．０３５ｇ、２３％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋３０７。

【０５９６】

中間体２３７：６－（３－メチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３３１】

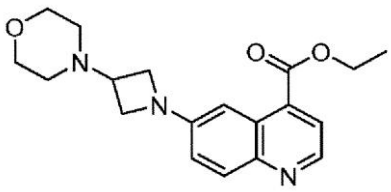


K_2CO_3（１２３ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、３－メチル－１Ｈ－ピロール（７８μＬ、０．８９ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）に１０℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１５０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ約６に調整した。混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドに通して濾過した。濾液を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｄ、（勾配：５０～６５％）により精製して、灰色固体として標題の化合物（０．０５０ｇ、３３％）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋２５３。

【０５９７】

中間体２３８：６－（３－モルホリノアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化３３２】

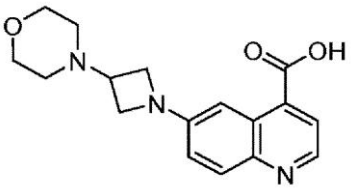


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（１４０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６５１ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（４３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及び４－（アゼチジン－３－イル）モルホリン塩酸塩（１１６ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及びジオキサン（１．２ｍＬ）の混合物を、N_2（ｇ）下にて９０℃で５．５時間撹拌した。反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈した。ＳｉｌａＭｅｔＳ（登録商標）チオール捕捉剤（１５０ｍｇ；負荷１．４ｍｍｏｌ／ｇ）を加え、混合物を１時間撹拌し、続いてＣｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１のパッドに通して濾過した。フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（１２ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取逆相ＨＰＬＣ、分取方法Ｈ、（勾配：１５～６５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１４１ｇ、８３％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３４２．３。

【０５９８】

中間体２３９：６－（３－モルホリノアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３３３】

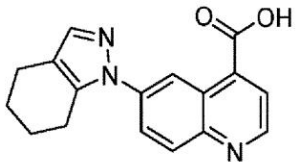


ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、０．２２０ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の６－（３－モルホリノアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体２３８（１４３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応物を室温で一晩撹拌した。ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、０．２２０ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を、減圧下にて室温で濃縮した。残渣を、ＭｅＣＮから減圧下で濃縮して、粗製の標題の化合物（０．１７６ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３１４．３。

【０５９９】

中間体２４０：６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３３４】

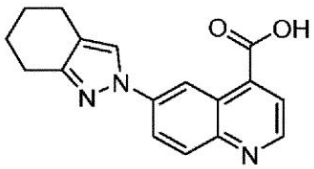


ＴＦＡ（４ｍＬ）を、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２２９（３６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１５℃でゆっくりと加えた。得られた溶液を１５℃で１５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、ベージュ色固体として粗製の標題の化合物（０．０６３ｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋２９４。

【０６００】

中間体２４１：６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－インダゾール－２－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３３５】

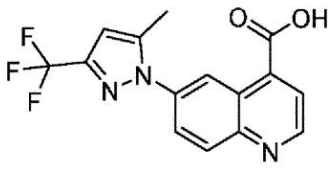


ＴＦＡ（５ｍＬ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－インダゾール－２－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２３０（２３９ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１５℃でゆっくりと加えた。得られた溶液を、１５℃で１５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、黄色油として粗製の標題の化合物（０．５２７ｇ）を得て、これを静置させて固体化させた；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋２９４。

【０６０１】

中間体２４２：６－（５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３３６】

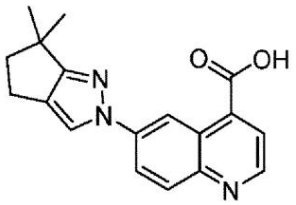


ＴＦＡ（５ｍＬ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－（５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２３１（１３０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１５℃で加えた。得られた溶液を１５℃で１８時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、褐色のゴム質として粗製の標題の化合物（０．２３０ｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３２２。

【０６０２】

中間体２４３：６－（６，６－ジメチル－５，６－ジヒドロシクロペンタ［ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３３７】



ＴＦＡ（５ｍＬ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－（６，６－ジメチル－５，６－ジヒドロシクロペンタ［ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２３３（２６０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１５℃で加えた。得られた溶液を、１５℃で１５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、黄色油として粗製の標題の化合物（０．５５２ｇ）を得た；ＭＳ　ｍ／ｚ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０８。

【０６０３】

中間体２４４：６－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３３８】

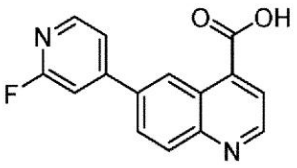


１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及び水（０．７５ｍＬ）を、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、５，５－ジメチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール（１１４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３２３ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）及び$Pd(dtbpf)Cl_2$（２６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応混合物をN_2（ｇ）でパージし、続いて室温で一晩撹拌した。ＤＭＳＯ（３ｍＬ）を反応混合物に加え、それを減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｅ、（勾配：５～４５％）により精製して、淡黄色固体として標題の化合物（７４ｍｇ、６１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０８．３。

【０６０４】

中間体２４５：６－（２－フルオロピリジン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３３９】



標題の化合物を、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及び（２－フルオロピリジン－４－イル）ボロン酸（６１ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を使用して中間体２４４について記載されるとおりに調製した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｅ、（勾配：０～４０％）により精製して、白色固体として標題の化合物（５ｍｇ、５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２６９．２。

【０６０５】

中間体２４６：６－（５－フルオロピリジン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３４０】

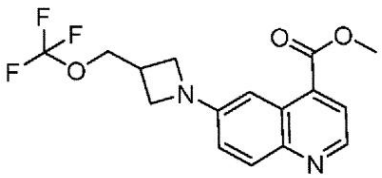


１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及び水（０．７５ｍＬ）を、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、（５－フルオロピリジン－２－イル）ボロン酸（６７ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３２３ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応混合物をN_2（ｇ）でパージし、続いて室温で一晩撹拌した。（５－フルオロピリジン－２－イル）ボロン酸（６７ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３２３ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、それをN_2（ｇ）でパージし、マイクロ波反応器中において１００℃で一晩加熱した。ＤＭＳＯを反応混合物（２ｍＬ）に加え、それを減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｅ、（勾配：０～４０％）により精製して、白色固体として標題の化合物（６ｍｇ、６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２６９．２。

【０６０６】

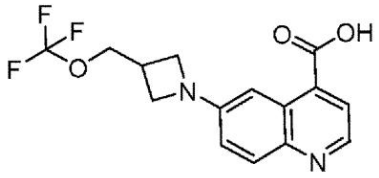
中間体２４７：６－（３－（（トリフルオロメトキシ）メチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３４１】

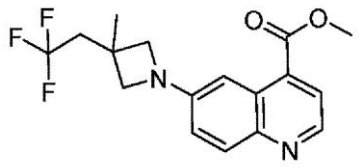


Cs_2CO_3（２５５ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１６０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、３－（（トリフルオロメトキシ）メチル）アゼチジン塩酸塩（１５０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（５５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（５７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物に３０℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、３：２）により精製して、褐色油として標題の化合物（０．２０ｇ、９８％）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ

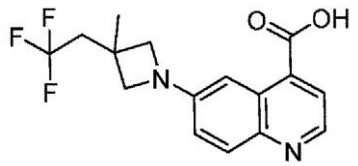
／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋４３１。
【０６０７】
中間体２４８：６－（３－（（トリフルオロメトキシ）メチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化３４２】



水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１０９ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の６－（３－（（トリフルオロメトキシ）メチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２４７（１８５ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にゆっくりと加え、０℃まで冷却し、得られた混合物を、３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で６に調整し、ＥｔＯＡｃ（８×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．１７５ｇ、９９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３２７。
【０６０８】
中間体２４９：６－（３－メチル－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル
【化３４３】



Cs_2CO_3（２５５ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１６０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、３－メチル－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン塩酸塩（１４８ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（５７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物に３０℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、３：２）により精製して、褐色油として標題の化合物（０．１９９ｇ、９８％）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３３９。
【０６０９】
中間体２５０：６－（３－メチル－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化３４４】



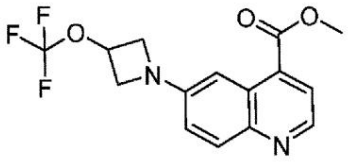
水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１０９ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の６－（３－メチル－３－（２，２，２－トリフルオロエチル

）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２４９（１８５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にゆっくりと加え、反応混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で６に調整し、ＥｔＯＡｃ（８×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、黄色固体として標題の化合物（０．１７３ｇ、９８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２５。

【０６１０】

中間体２５１：６－（３－（トリフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３４５】

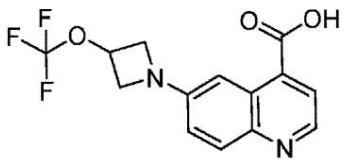


Cs_2CO_3（４７８ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、３－（トリフルオロメトキシ）アゼチジン塩酸塩（２６０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１０７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物に３５℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、２：１）により精製して、褐色油として標題の化合物（０．３５４ｇ、９６％）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２７。

【０６１１】

中間体２５２：６－（３－（トリフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３４６】



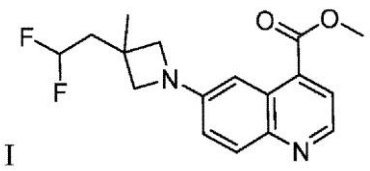
水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（２０１ｍｇ、５．０３ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の６－（３－（トリフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２５１（３２８ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、反応混合物を、３７℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で６に調整し、ＥｔＯＡｃ（６×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固体として標題の化合物（０．３０ｇ、９６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１３。

【０６１２】

中間体２５３：６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

Ｉ

【化３４７】

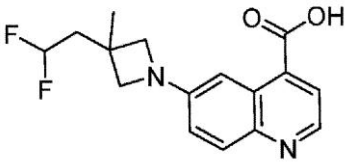


Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（３０２ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１９０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、３－（２，２－ジフルオロエチル）－３－メチルアゼチジン塩酸塩（１５９ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（６５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（６８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の混合物に２８℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、３：２）に続いてＣ１８カラム上での逆相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：水中の０～８％　ＭｅＣＮ）により精製して、黄褐色のゴム質として標題の化合物（０．２０３ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２１。

【０６１３】

中間体２５４：６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３４８】

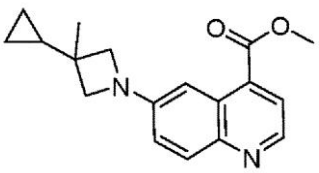


水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（９７ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２５３（１７３ｍｇ）の撹拌溶液にゆっくりと加え、０℃まで冷却し、反応混合物を２８℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で６に調整し、ＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．１４ｇ、９４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０７。

【０６１４】

中間体２５５：６－（３－シクロプロピル－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３４９】



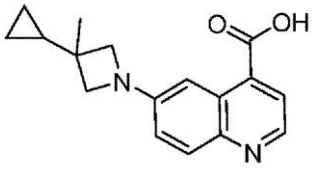
Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（２０７ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１３０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、３－シクロプロピル－３－メチルアゼチジン（７１ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（４５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（４７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物に３０℃で加え、反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し

、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、３：２）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（０．１４ｇ、９７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２９７。

【０６１５】

中間体２５６：６－（３－シクロプロピル－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３５０】

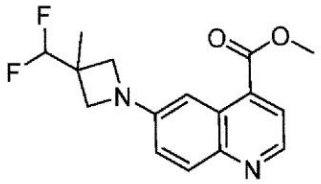


水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（７４ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の６－（３－シクロプロピル－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２５５（１１０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に加え、反応混合物を２３℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で６に調整し、ＥｔＯＡｃ（４×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、黄色固体として標題化合物（０．１０ｇ、９５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２８３。

【０６１６】

中間体２５７：６－（３－（ジフルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３５１】

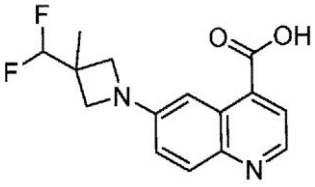


Cs_2CO_3（２０７ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１３０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、３－（ジフルオロメチル）－３－メチルアゼチジン塩酸塩（１００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（４５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（４７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物に３０℃で加え、反応混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、６：５）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（０．１４５ｇ、９７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０７。

【０６１７】

中間体２５８：６－（３－（ジフルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３５２】

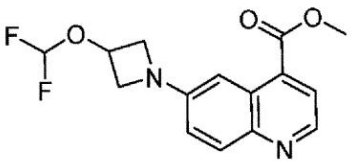


ＮａＯＨ（７８ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３－（ジフルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２５７（１２０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で加え、反応混合物を２３℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で６に調整し、ＥｔＯＡｃ（６×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固体として標題の化合物（０．１１ｇ、９６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９３。

【０６１８】

中間体２５９：６－（３－（ジフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３５３】

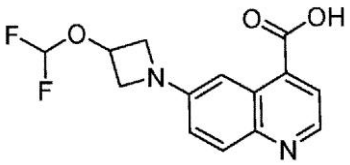


Cs_2CO_3（３９８ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２５０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、３－（ジフルオロメトキシ）アゼチジン塩酸塩（１９５ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（８６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（９０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に２８℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、３：２）に続いてＣ１８カラム上での逆相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：水中の０～４％　ＭｅＣＮ）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（０．２８１ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０９。

【０６１９】

中間体２６０：６－（３－（ジフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３５４】

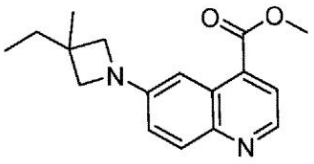


水（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（１５４ｍｇ、３．８５ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（９ｍＬ）中の粗製の６－（３－（ジフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２５９（２６０ｍｇ）の撹拌溶液にゆっくりと加え、反応混合物を２８℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で６に調整し、ＥｔＯＡｃ（８×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．２０７ｇ、９１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９５。

【０６２０】

中間体２６１：６－（３－エチル－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３５５】

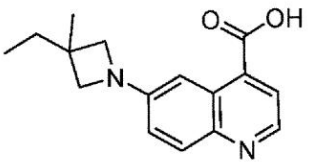


Cs_2CO_3（２７６ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、３－エチル－３－メチルアゼチジン塩酸塩（１１５ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（５４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加え、反応混合物を１００℃で６時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、褐色油として標題の化合物（０．１５７ｇ、９８％）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$２８５。

【０６２１】

中間体２６２：６－（３－エチル－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３５６】

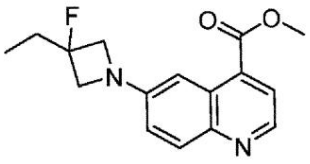


水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（９８ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の６－（３－エチル－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２６１（１４０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液にゆっくりと加え、反応混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で６に調整し、ＥｔＯＡｃ（６×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．１３ｇ、９８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$２７１。

【０６２２】

中間体２６３：６－（３－エチル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３５７】



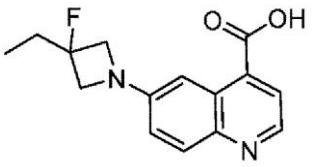
$Pd_2(dba)_3$（１３８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（４００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、３－エチル－３－フルオロアゼチジン（１８６ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９８０ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１４３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加え、反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ）で希釈し、飽和塩水（７５ｍＬ）及び水（７５ｍＬ）で逐次的

に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ、１：５）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、４６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８９。

【０６２３】

中間体２６４：６－（３－エチル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３５８】

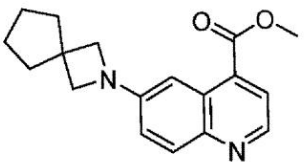


水（４ｍＬ）中のＮａＯＨ（１０４ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の６－（３－エチル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２６３（１５０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２０℃で加え、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ、７ｍＬ）を使用して４に調整した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和塩水（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、赤色固体として標題化合物（０．１２ｇ、８４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７５．０。

【０６２４】

中間体２６５：６－（２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３５９】

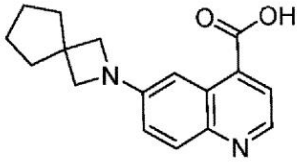


$Pd_2(dba)_3$（１０３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、２－アザスピロ［３．４］オクタン（１５０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７３５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１０７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物に２０℃で加え、反応混合物を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ）で希釈し、水（７５ｍＬ）及び飽和塩水（７５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：２）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、６０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９７．０。

【０６２５】

中間体２６６：６－（２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３６０】

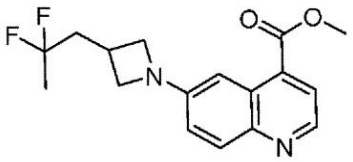


水（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（１３５ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）中の６－（２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２６５（２００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２０℃で加え、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ、２５ｍＬ）を使用して４に調整した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（２５ｍＬ）及び飽和塩水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、赤色固体として標題の化合物（０．１５ｇ、７９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８３．３。

【０６２６】

中間体２６７：６－（３－（２，２－ジフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３６１】

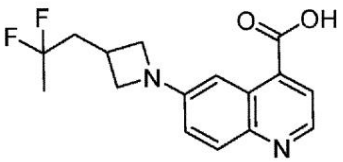


ＸＰｈｏｓ（１０７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、３－（２，２－ジフルオロプロピル）アゼチジン（１８３ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７３５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の混合物に２０℃で加え、反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（２５ｍＬ）及び飽和塩水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：３）により精製して、黄色油として標題の化合物（０．２５ｇ、６９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２１．０。

【０６２７】

中間体２６８：６－（３－（２，２－ジフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３６２】

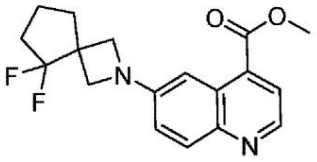


水（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（１８１ｍｇ、４．５３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）中の６－（３－（２，２－ジフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２６７（２９０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２０℃で加え、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。ｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で５に調整した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ）で希釈し、飽和塩水（７５ｍＬ）及び水（７５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、黄色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、７２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０７．０。

【０６２８】

中間体２６９：６－（５，５－ジフルオロ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３６３】

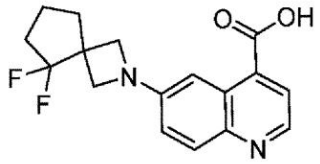


$Pd_2(dba)_3$（５５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１６０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、５，５－ジフルオロ－２－アザスピロ［３．４］オクタン（１０６ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（５７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加え、反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ）で希釈し、飽和塩水（７５ｍＬ）及び水（７５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：３）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１５ｇ、７５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　$[M+H]^+$３３３．０。

【０６２９】

中間体２７０：６－（５，５－ジフルオロ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３６４】

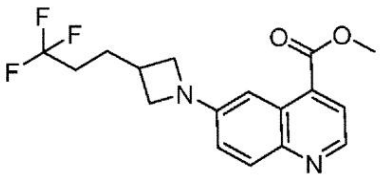


水（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（１２０ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）中の６－（５，５－ジフルオロ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２６９（２００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２０℃で加え、反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で５に調整した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和塩水（２０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、赤色固体として標題の化合物（０．１５ｇ、７８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　$[M+H]^+$３１９．０。

【０６３０】

中間体２７１：６－（３－（３，３，３－トリフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３６５】



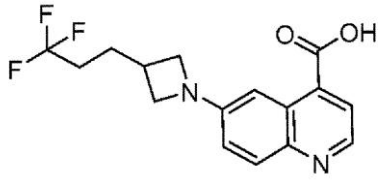
$Pd_2(dba)_3$（４３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２５０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、３－（３，３，３－トリフルオロプロピル）アゼチジン塩酸塩（２６７ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（６７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（９１８ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。固体を濾

別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、橙色のゴム質として標題の化合物（０．２５ｇ、７９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３３９。

【０６３１】

中間体２７２：６－（３－（３，３，３－トリフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３６６】

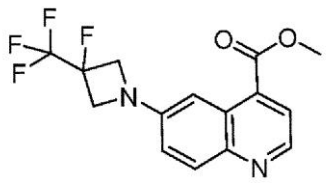


ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３－（３，３，３－トリフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２７１（２３０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（４９ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水で希釈した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（０．１Ｍ）で６に調整した。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、橙色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、９１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３２５。

【０６３２】

中間体２７３：６－（３－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３６７】



$Pd_2(dba)_3$（３４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、３－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン塩酸塩（２０２ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（５４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７３５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、８１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３２９。

【０６３３】

中間体２７４：６－（３－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３６８】

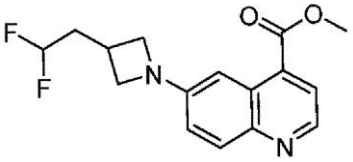


ＭｅＯＨ（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２７３（２００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（４４ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水で希釈した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で６に設定した。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（０．１７ｇ、８９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１５。

【０６３４】

中間体２７５：６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３６９】

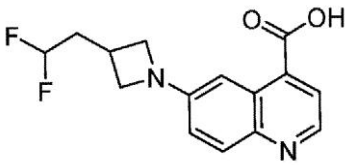


$Pd_2(dba)_3$（４３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２５０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、２，２，２，－トリフルオロ酢酸３－（２，２－ジフルオロエチル）アゼチジン（２４７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（６７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（９１８ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、橙色のゴム質として標題の化合物（０．２３ｇ、８０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０７。

【０６３５】

中間体２７６：６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３７０】

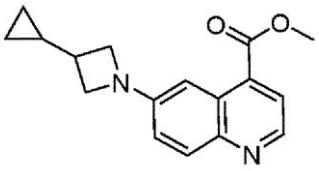


ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２７５（２３０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（５４ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水で希釈した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で６に調整した。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、橙色固体として標題の化合物（０．１９ｇ、８７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２９３。

【０６３６】

中間体２７７：６－（３－シクロプロピルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３７１】

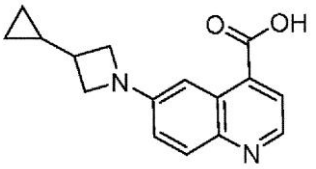


$Pd_2(dba)_3$（４３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２５０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、３－シクロプロピルアゼチジン塩酸塩（１５１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（６７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（９１８ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を$EtOAc$で希釈し、水で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：$EtOAc$、２：１）により精製して、橙色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、７５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　$[M+H]^+$２８３。

【０６３７】

中間体２７８：６－（３－シクロプロピルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３７２】

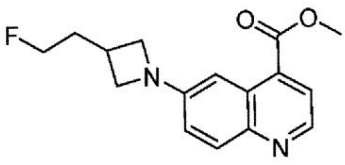


$MeOH$（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３－シクロプロピルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２７７（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）及び$LiOH$（５１ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水で希釈した。反応混合物のｐＨを、$aqHCl$（１Ｍ）で６に調整した。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、橙色固体として標題の化合物（０．１７ｇ、８９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　$[M+H]^+$２６９。

【０６３８】

中間体２７９：６－（３－（２－フルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３７３】



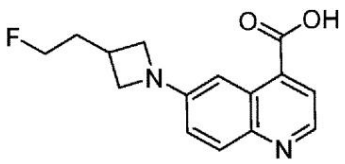
$Pd_2(dba)_3$（３４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロ酢酸３－（２－フルオロエチル）アゼチジン（１９７ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（５４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７３５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を$EtOAc$で希釈し、水で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分

取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１７ｇ、７８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋２８９。

【０６３９】

中間体２８０：６－（３－（２－フルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３７４】

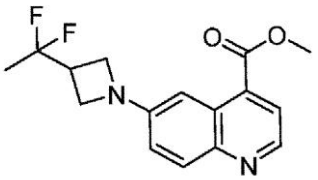


ＭｅＯＨ（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３－（２－フルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２７９（１７０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（４２ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水で希釈した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で６に調整した。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（０．１４５ｇ、９０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋２７５。

【０６４０】

中間体２８１：６－（３－（１，１－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３７５】

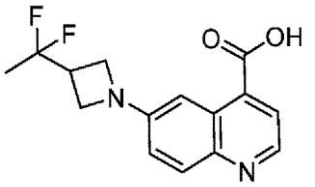


$Pd_2(dba)_3$（３４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、３－（１，１－ジフルオロエチル）アゼチジン塩酸塩（１４２ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（５４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７３５ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１８ｇ、７８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３０７。

【０６４１】

中間体２８２：６－（３－（１，１－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３７６】

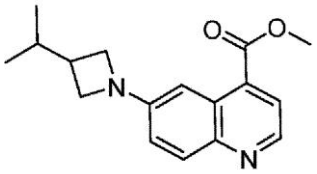


ＭｅＯＨ（８ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３－（１，１－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２８１（１８０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（４２ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水で希釈した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で６に調整した。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（０．１５５ｇ、９０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２９３。

【０６４２】

中間体２８３：６－（３－イソプロピルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３７７】

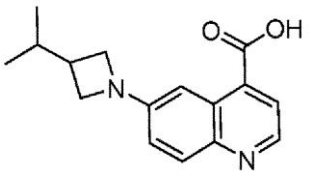


Cs_2CO_3（７６５ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２５０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、３－イソプロピルアゼチジン塩酸塩（２５５ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（８６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びＣＰｈｏｓ（４１０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、橙色のゴム質として標題の化合物（０．２６２ｇ、９８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２８５。

【０６４３】

中間体２８４：６－（３－イソプロピルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３７８】

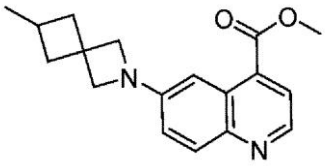


ＮａＯＨ（１８１ｍｇ、４．５２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の６－（３－イソプロピルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２８３（２５７ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）に２５℃で加え、反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で３に調整し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．２４２ｇ、９９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７１。

【０６４４】

中間体２８５：６－（６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３７９】

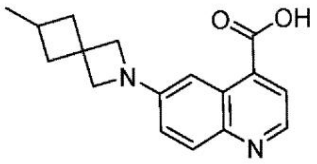


Cs_2CO_3（６１２ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン塩酸塩（２２２ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＳＰｈｏｓ（６２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）に２５℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、橙色固体として標題の化合物（０．２２ｇ、９９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９７。

【０６４５】

中間体２８６：６－（６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３８０】

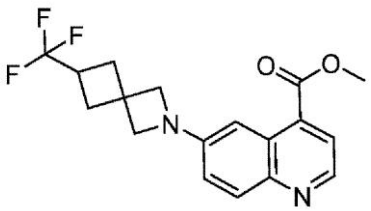


ＮａＯＨ（１４５ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（６ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２８５（２１５ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃で加え、反応溶液を２５℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で３に調整した。水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、９８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８３。

【０６４６】

中間体２８７：６－（６－（トリフルオロメチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３８１】



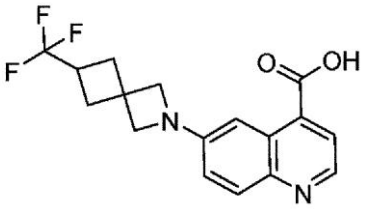
Cs_2CO_3（６１２ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、６－（トリフルオロメチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン塩酸塩（３０３ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＳＰｈｏｓ（６２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物

を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２６ｇ、９９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３５１。

【０６４７】

中間体２８８：６－（６－（トリフルオロメチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３８２】

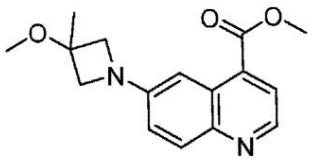


ＮａＯＨ（１４８ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の６－（６－（トリフルオロメチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２８７（２５９ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃で加え、反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で３に調整した。水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．２４ｇ、９７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３３７。

【０６４８】

中間体２８９：６－（３－メトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３８３】

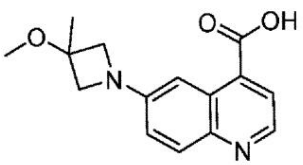


Cs_2CO_3（９１８ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、３－メトキシ－３－メチルアゼチジン塩酸塩（３１０ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１０３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ（１０５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加え、反応混合物を、N_2（ｇ）下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（０．３２１ｇ、９９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$２８７。

【０６４９】

中間体２９０：６－（３－メトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３８４】

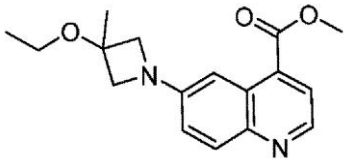


ＮａＯＨ（２２３ｍｇ、５．５９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（６ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３－メトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２８９（３２０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃で加え、反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で３に調整した。水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．２９６ｇ、９７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７３。

【０６５０】

中間体２９１：６－（３－エトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３８５】

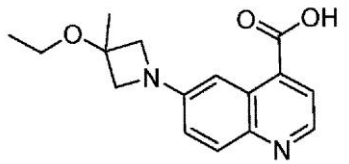


Cs_2CO_3（９１８ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、３－エトキシ－３－メチルアゼチジン塩酸塩（３４２ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１０３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ（１０５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、赤色のゴム質として標題の化合物（０．３３ｇ、９７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０１。

【０６５１】

中間体２９２：６－（３－エトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３８６】

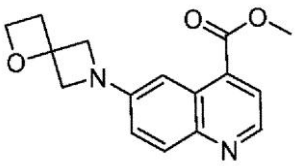


ＮａＯＨ（２１６ｍｇ、５．４１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の６－（３－エトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２９１（３２５ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃で加え、反応物を２５℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で３に調整した。水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．３０５ｇ、９８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７。

【０６５２】

中間体２９３：６－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３８７】

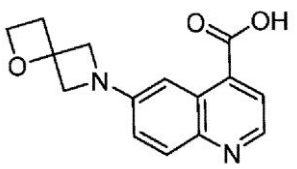


Cs_2CO_3（４３０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２７０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、シュウ酸１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン（２５０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（８５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物に３５℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ、１：１０）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２８３ｇ、９８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８５。

【０６５３】

中間体２９４：６－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３８８】

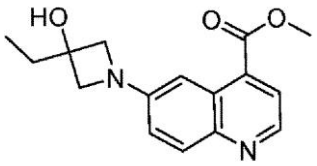


水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１７７ｍｇ、４．４３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の６－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２９３（２５２ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で加え、反応混合物を３７℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で６に調整した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（８×７５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．２１４ｇ、８９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７１。

【０６５４】

中間体２９５：６－（３－エチル－３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３８９】



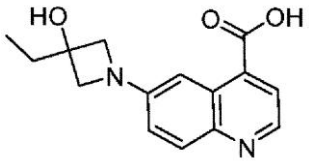
$Pd_2(dba)_3$（１０３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、３－エチルアゼチジン－３－オール（１３７ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７３５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）及びＤａｖｅＰｈｏｓ（８９ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物に２０℃で加え、反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈した。混合物を水（２０ｍＬ）及び飽和塩水（２０ｍＬ）で逐次的に洗浄し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧

下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：５）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、６２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋２８７．０。

【０６５５】

中間体２９６：６－（３－エチル－３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３９０】

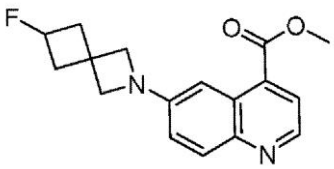


水（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（１４０ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）中の６－（３－エチル－３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２９５（２００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加え、反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で４に調整し、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、有機層を、水（２５ｍＬ）及び飽和塩水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、赤色固体として標題の化合物（０．１５ｇ、７９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋２７３．０。

【０６５６】

中間体２９７：６－（６－フルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３９１】

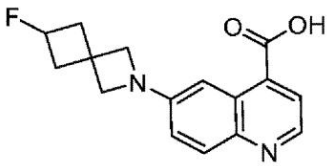


Cs_2CO_3（６１２ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、トリフルオロ酢酸６－フルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン（３４４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＤａｖｅＰｈｏｓ（５９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、橙色のゴム質として標題の化合物（０．２２ｇ、９７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３０１。

【０６５７】

中間体２９８：６－（６－フルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３９２】

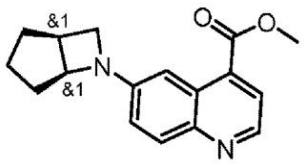


ＮａＯＨ（１４６ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（６ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２９７（２１９ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃で加え、反応物を２５℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で３に調整した。水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．２０５ｇ、９８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７。

【０６５８】

中間体２９９：６－（（１Ｒ，５Ｒ）－６－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－メチル

【化３９３】

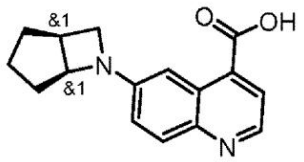


１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（４００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の溶液を、６－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン（１４６ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（９８０ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物をシリカに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１７ｇ、４０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３８２．２。

【０６５９】

中間体３００：ｒａｃ－６－（（１Ｒ，５Ｒ）－６－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３９４】

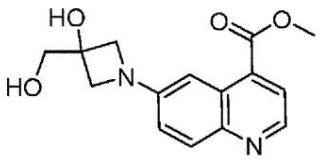


ＬｉＯＨ（２５ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（３ｍＬ）及び水（３ｍＬ）中の６－（６－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体２９９（１５０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、反応混合物を２５℃で４時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で５に調整し、反応混合物を減圧下で濃縮して、赤色固体として標題の化合物（０．１３ｇ、９１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６９．２。

【０６６０】

中間体３０１：６－（３－ヒドロキシ－３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３９５】

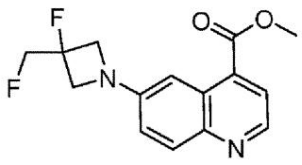


Cs_2CO_3（８１４ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２６６ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、シュウ酸３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－３－オール（１９３ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）に１２℃で加え、反応混合物を１００℃で１５時間撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）により精製して、褐色固体として標題の化合物（０．１３４ｇ、４６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８９。

【０６６１】

中間体３０２：６－（３－フルオロ－３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３９６】

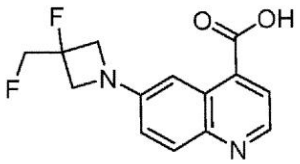


無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＡＳＴ（９７２μＬ、７．３５ｍｍｏｌ）の溶液を、－６０℃まで冷却された無水ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の６－（３－ヒドロキシ－３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３０１（２１２ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１０分間かけて滴下して加えた。反応混合物を２５℃まで温め、８時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（２５ｍＬ、ａｑ）に注ぎ、ＤＣＭ（５×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）により精製して、褐色油として標題の化合物（０．１２ｇ、５６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９３。

【０６６２】

中間体３０３：６－（３－フルオロ－３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３９７】



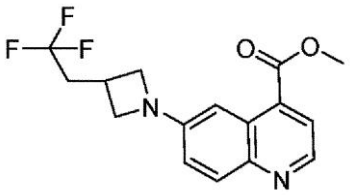
水（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（４５ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の６－（３－フルオロ－３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３０２（１１０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にゆっくりと加え、反応混合物を２８℃で１．５時間撹拌した。反応混合物をａｑＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化し、ＥｔＯＡｃ（５×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、ベージュ色固体として

標題の化合物（０．１０ｇ、９５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$２７９。

【０６６３】

中間体３０４：６－（３－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化３９８】

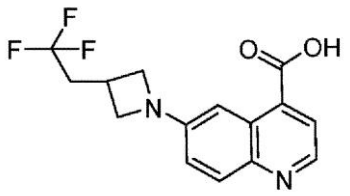


Cs_2CO_3（５６３ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、３－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン塩酸塩（１７２ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（７２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）に２８℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）により精製して、粗製物として標題の化合物（０．４１５ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$３２５。

【０６６４】

中間体３０５：６－（３－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化３９９】

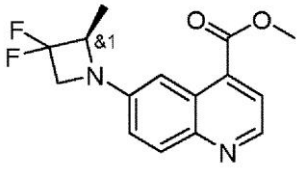


水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（１３４ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の６－（３－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３０４（３６３ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物をａｑＨＣｌ（２Ｍ、ａｑ）でｐＨ６まで酸性化させ、ＥｔＯＡｃ（１０×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．３３３ｇ、９６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$３１１。

【０６６５】

中間体３０６：（Ｒ）－６－（３，３－ジフルオロ－２－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－メチル

【化４００】

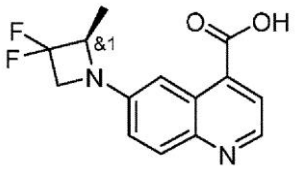


Cs_2CO_3（７３５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、３，３－ジフルオロ－２－メチルアゼチジン塩酸塩（２１６ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（６３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物に２０℃で加え、反応混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、シリカに通して濾過し、濾塊をＤＣＭで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、褐色のゴムとして標題の化合物（０．２１５ｇ、９８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９３。

【０６６６】

中間体３０７：ｒａｃ－（Ｒ）－６－（３，３－ジフルオロ－２－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４０１】



ＮａＯＨ（１４６ｍｇ、３．６６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の６－（３，３－ジフルオロ－２－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３０６（２１４ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の溶液に２０℃で加え、反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で３に調整した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５×５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、黄色固体として標題の化合物（０．１９８ｇ、９７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７９。

【０６６７】

中間体３０８：６－（６，６－ジフルオロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４０２】

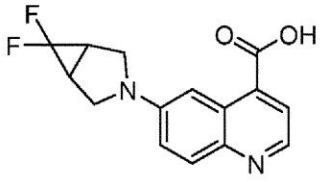


Cs_2CO_3（１３２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、６，６－ジフルオロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（２８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物に２０℃で加え、反応混合物を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、２：１）に続いてＣ１８カラム上での逆相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：水中の０～７５％　ＭｅＣＮ）により精製して、粗製の黄色固体として標題の化合物（０．１３７ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４７。

【０６６８】

中間体３０９：６－（６，６－ジフルオロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４０３】

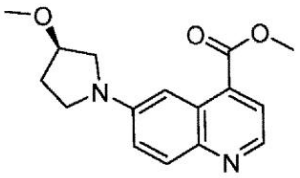


ＴＦＡ（５ｍＬ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－（６，６－ジフルオロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３０８（１２３ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に１５℃で加え、反応混合物を１５℃で１５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、暗赤色固体の粗製物として標題の化合物（０．１９８ｇ、９７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋２９１。

【０６６９】

中間体３１０：（Ｒ）－６－（３－メトキシピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化４０４】

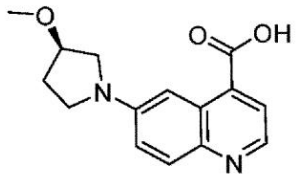


Cs_2CO_3（７３５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－メトキシピロリジン（２２８ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、赤色油として標題の化合物（０．３０ｇ、９３％）を得て、これを静置して固体化させた；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋２８７．１。

【０６７０】

中間体３１１：（Ｒ）－６－（３－メトキシピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４０５】

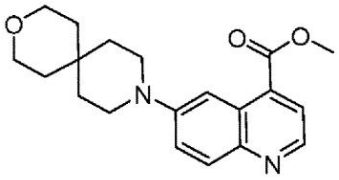


ＬｉＯＨ（９０ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（０．５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－メトキシピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３１０（２７０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で５に調整し、反応混合物を減圧下で濃縮して、赤色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、７８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋２７３。

【０６７１】

中間体３１２：６－（３－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化４０６】

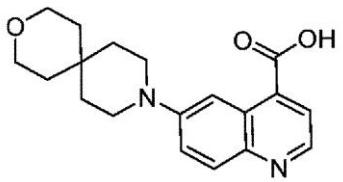


$Pd_2(dba)_3$（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、３－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン（２６３ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７３５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）及びＸａｎｔＰｈｏｓ（９８ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、黄色のゴム質として標題の化合物（０．２４ｇ、６２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４１。

【０６７２】

中間体３１３：６－（３－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４０７】

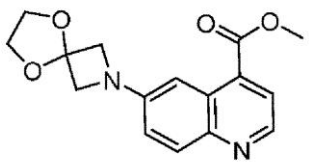


ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の６－（３－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３１２（２３０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（８１ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で３時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、反応混合物を水で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で６に調整した。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、９１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２７。

【０６７３】

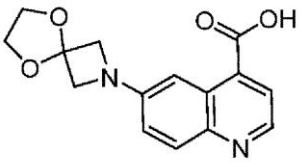
中間体３１４：６－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化４０８】

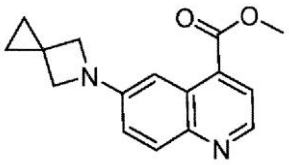


１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（４００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の溶液を、５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン（２６０ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（９８０ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物をシリカに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．３５

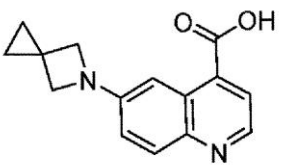
ｇ、７８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３０１．１。
【０６７４】
中間体３１５：６－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化４０９】



ＬｉＯＨ（１１５ｍｇ、４．７９ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の６－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３１４（３６０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、反応混合物を２５℃で４時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で５に調整し、反応混合物を減圧下で濃縮して、赤色固体として標題の化合物（０．３０ｇ、８７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋２８７．１。
【０６７５】
中間体３１６：６－（５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル
【化４１０】



Cs_2CO_3（６１２ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、５－アザスピロ［２．３］ヘキサン塩酸塩（１３５ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（６９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（７２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物に１５℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１８９ｇ、９４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋２６９。
【０６７６】
中間体３１７：６－（５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化４１１】



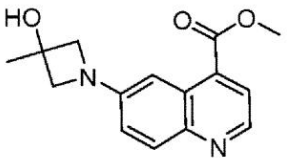
ＮａＯＨ（１４０ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の６－（５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３１６（１８８ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の溶液に１５℃で加え、反応混合物を１５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、水で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で３に調整した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、

水（１０×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．３２７ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５５。

【０６７７】

中間体３１８：６－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化４１２】

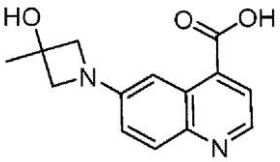


Cs_2CO_3（１．３０ｇ、４．０１ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル塩酸塩中間体４２２（３０３ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、３－メチルアゼチジン－３－オール塩酸塩（１５５ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に２０℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１０：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１９３ｇ、７１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７３。

【０６７８】

中間体３１９：６－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４１３】

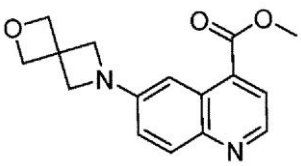


水（４ｍＬ）中のＮａＯＨ（１１０ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の６－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３１８（１５０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にゆっくりと加え、反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で６に調整し、混合物をＥｔＯＡｃ（５×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、黄色油として標題の化合物（０．０９５ｇ、６７％）を得て、これを静置させて固体化させた；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５９。

【０６７９】

中間体３２０：６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化４１４】



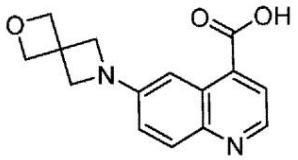
Cs_2CO_3（１．５３ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中

の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（５００ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）、シュウ酸２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン（４６２ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１５７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に２８℃で加え、反応混合物を１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２５４ｇ、４８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８５。

【０６８０】

中間体３２１：６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４１５】



水（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（１９６ｍｇ、４．９０ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃まで冷却されたＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３２０（２３２ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液にゆっくりと加え、反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で６に調整し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（６×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、赤色固体として標題の化合物（０．１９ｇ、８６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７１。

【０６８１】

中間体３２２：（Ｒ）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化４１６】



$Pd_2(dba)_3$（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－メチルピロリジン－３－オール（２２８ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（８１ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７３５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：３）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２８ｇ、８７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７。

【０６８２】

中間体３２３：（Ｒ）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４１７】

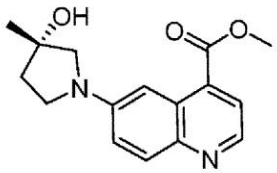


ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３２２（２８０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（９４ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で６に調整した。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、橙色固体として標題の化合物（０．２２ｇ、８３％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$２７３。

【０６８３】

中間体３２４：（Ｓ）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化４１８】



$Pd_2(dba)_3$（５２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－３－メチルピロリジン－３－オール塩酸塩（２３３ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（８１ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．１０ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：３）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２６ｇ、８１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$２８７。

【０６８４】

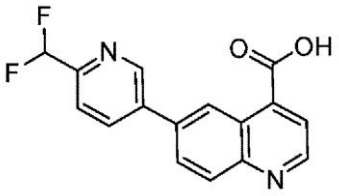
中間体３２５：（Ｓ）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４１９】

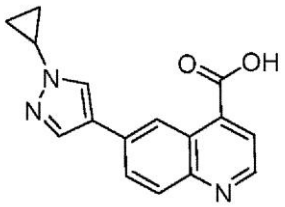


ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３２４（２５０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（６３ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物を水で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で６に調整した。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、橙色固体として標題の化合物（０．２１ｇ、８８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋

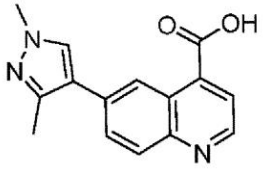
Ｈ］＋２７３。
【０６８５】
中間体３２６：６－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化４２０】



１，４－ジオキサン（４．８ｍＬ）及び水（１．２ｍＬ）中の（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ボロン酸（１０３ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３８８ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（５８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で２に調整した。沈殿物を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、標題の化合物（１４３ｍｇ、８０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３０１．１。
【０６８６】
中間体３２７：６－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化４２１】



１，４－ジオキサン（４．８ｍＬ）及び水（１．２ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（１３６ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３８８ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（５８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で２に調整した。沈殿物を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、標題の化合物（０．１２４ｇ、７５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋２８０．１。
【０６８７】
中間体３２８：６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化４２２】



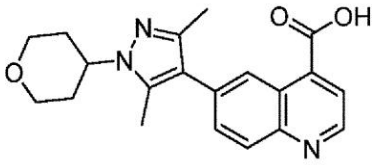
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２．５ｍＬ）中の１，３－ジメチル－４－（４

，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．４４８ｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（０．５０８ｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．３１ｇ、４．０３ｍｍｏｌ）及び$Pd(dtbpf)Cl_2$（０．１３１ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物を、一晩撹拌した。$Pd(dtbpf)Cl_2$（２５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を６時間撹拌した。$Pd(dtbpf)Cl_2$（２５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を４日間撹拌した。反応混合物を数ｍＬのＤＭＳＯで希釈し、真空下で蒸発させ、粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｅ、（勾配：０～３０％）により精製して、標題の化合物（０．３１４ｇ、５８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$２６８。

【０６８８】

中間体３２９：６－（３，５－ジメチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４２３】

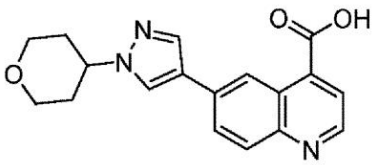


１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２５ｍＬ）中の３，５－ジメチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（６８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（５６ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１４５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及び$Pd(dtbpf)Cl_2$（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、一晩撹拌した。反応混合物を数ｍＬのＤＭＳＯで希釈し、真空下で蒸発させ、粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｅ、（勾配：５～４５％）により精製して、標題の化合物（４０ｍｇ、５１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３５２。

【０６８９】

中間体３３０：６－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４２４】

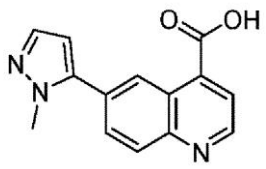


１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２５ｍＬ）中の（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（４０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（５２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１３４ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及び$Pd(dtbpf)Cl_2$（１３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、一晩撹拌した。反応混合物を数ｍＬのＤＭＳＯで希釈し、真空下で蒸発させ、粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｅ、（勾配：５～４５％）により精製して、標題の化合物（２６ｍｇ、３９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３２４。

【０６９０】

中間体３３１：６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４２５】

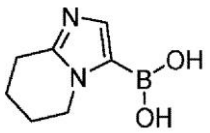


１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２５ｍＬ）中の１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（４１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１９４ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物を、一晩撹拌した。反応混合物を数ｍＬのＤＭＳＯで希釈し、真空下で蒸発させ、粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｅ、（勾配：０～３０％）により精製して、標題の化合物（２９ｍｇ、５８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５４。

【０６９１】

中間体３３２：（５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ボロン酸

【化４２６】

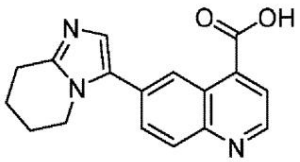


ｎ－ＢｕＬｉ（２８０ｍＬ、０．６９ｍｏｌ、ヘキサン中の２．５Ｍ）の溶液を、ＴＨＦ中の５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジンの溶液に－６０℃で２０分間かけてカニューレで加えた。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、続いて－６０℃まで冷却し、Ｂ（C_3H_7O）$_3$（１５０ｇ、０．７ｍｏｌ）の溶液に滴下して加えた。反応混合物を室温で６時間撹拌し、続いてａｑＨＣｌ（１Ｍ）の添加によりクエンチした。反応混合物を減圧下で濃縮し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で２に調整した。反応混合物を濾過し、濾塊をＥｔＯＡｃで洗浄し、真空中で乾燥させて、標題の化合物（５４ｇ、５７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$１６７．１。

【０６９２】

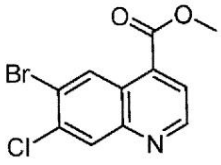
中間体３３３：６－（５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４２７】



１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２５ｍＬ）中の（５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）ボロン酸中間体３３２（３７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（５６ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１４５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、一晩撹拌した。反応混合物を数ｍＬのＤＭＳＯで希釈し、減圧下で蒸発させ、粗製の化合物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｅ、（勾配：０～４５％）により精製して、標題の化合物（２５ｍｇ、３８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９４。

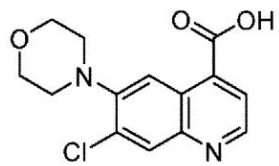
【０６９３】
中間体３３４：６－ブロモ－７－クロロキノリン－４－カルボン酸メチル
【化４２８】



ＳＯＣｌ$_2$（４１０μＬ、５．６２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－７－クロロキノリン－４－カルボン酸（３２２ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）の溶液に２０℃でゆっくりと加え、反応混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（７５ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）及び飽和塩水（２０ｍＬ、ａｑ）で逐次的に洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、４０：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１８８ｇ、５６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０１．９。
【０６９４】
中間体３３５：７－クロロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸メチル
【化４２９】



Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（４６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍ）中の６－ブロモ－７－クロロキノリン－４－カルボン酸メチル中間体３３４（１５０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、モルホリン（２１７ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（２２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びＸａｎｔＰｈｏｓ（５８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の懸濁液に２０℃で加え、反応混合物を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、水（１５ｍＬ）及び飽和塩水（１５ｍＬ、ａｑ）で逐次的に洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、４０：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０７４ｇ、４８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０７．０。
【０６９５】
中間体３３６：７－クロロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸
【化４３０】



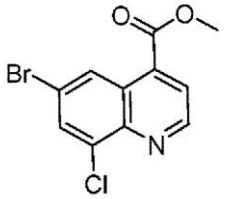
ＮａＯＨ（４６ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の７－クロロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸メチル中間体３３５（７０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に２０℃で加え、反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ、１５ｍＬ）を使用して３に調整した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、黄色固体として標題の化合物（

０．０６０ｇ、９０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２９２．９。

【０６９６】

中間体３３７：６－ブロモ－８－クロロキノリン－４－カルボン酸メチル

【化４３１】



ＳＯＣｌ$_{2}$（１５９μＬ、２．１８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－８－クロロキノリン－４－カルボン酸（１２５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の溶液に２０℃でゆっくりと加え、反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（１５ｍＬ）及び飽和塩水（１５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：５）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１０ｇ、７６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０１．９。

【０６９７】

中間体３３８：８－クロロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸メチル

【化４３２】

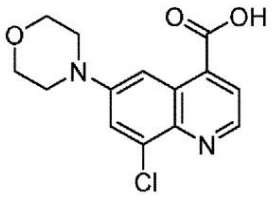


Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（３０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍ）中の６－ブロモ－８－クロロキノリン－４－カルボン酸メチル中間体３３７（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、モルホリン（１４５ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（３８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２１７ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の懸濁液に２０℃で加え、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和塩水（１５ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：５）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０８２ｇ、８０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０７。

【０６９８】

中間体３３９：８－クロロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸

【化４３３】



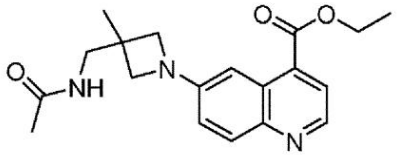
水（３ｍＬ）中のＮａＯＨ（５２ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）

中の８－クロロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸メチル中間体３３８（８０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２０℃で加え、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で４に調整した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和塩水（２０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、赤色固体として標題の化合物（０．０７０ｇ、９２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９３．０。

【０６９９】

中間体３４０：６－（３－（アセトアミドメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化４３４】

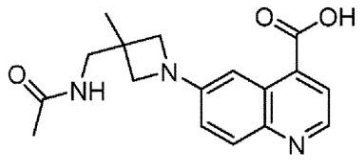


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、Ｎ－（（３－メチルアゼチジン－３－イル）メチル）アセトアミド塩酸塩（１２８ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４６５ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（３４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（３３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、５ｍＬのバイアルに秤量した。ジオキサン（２ｍＬ）を加え、反応混合物をN_2（ｇ）で１０分間パージした。バイアルを密封し、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。室温まで冷却した後、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の２０～１００％　ＥｔＯＡｃ（ＭｅＯＨ中の５％　２Ｍ　NH_3を含有する））により精製して、標題の化合物（４７ｍｇ、３９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４２．３。

【０７００】

中間体３４１：６－（３－（アセトアミドメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４３５】

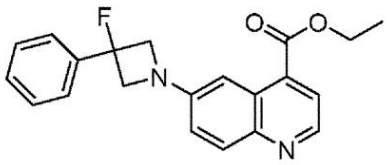


ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、２６４μＬ、０．２６ｍｍｏｌ、１Ｍ）を、ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中の６－（３－（アセトアミドメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体３４０（４５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を５０℃で２０分間撹拌し、続いて室温まで冷却した。ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、８７μＬ、０．３３ｍｍｏｌ、３．８Ｍ）を加え、反応混合物を減圧下で蒸発させ、ＥｔＯＨ（２×）及びＭｅＣＮ（１×）とともに減圧下で共蒸発させて、粗製の標題の化合物を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１４．２。

【０７０１】

中間体３４２：６－（３－フルオロ－３－フェニルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化４３６】

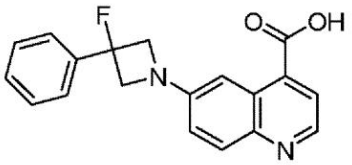


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（１２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、３－フルオロ－３－フェニルアゼチジン塩酸塩（１６１ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５５８ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（３９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、５ｍＬのバイアルに秤量した。ジオキサン（２ｍＬ）を加え、反応混合物をN_2（ｇ）で１０分間パージした。バイアルを密封し、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。室温まで冷却した後、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の５～５０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題の化合物（２６ｍｇ、１７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５１．３。

【０７０２】

中間体３４３：６－（３－フルオロ－３－フェニルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４３７】

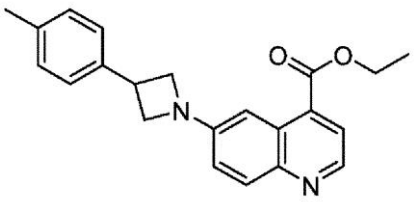


ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、１４３μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の６－（３－フルオロ－３－フェニルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体３４２（２５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を５０℃で２０分間撹拌し、続いて室温まで冷却した。ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、４７μＬ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を減圧下で蒸発させ、ＥｔＯＨ（２×）、及びＭｅＣＮ（１×）とともに減圧下で共蒸発させて、粗製の標題の化合物を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３２３．２。

【０７０３】

中間体３４４：６－（３－（ｐ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化４３８】



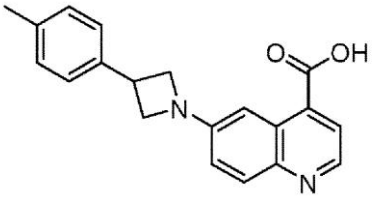
６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（１５０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、３－（ｐ－トリル）アゼチジン塩酸塩（１４８ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６９８ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（５１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（４９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を、５ｍＬのバイアルに秤量した。ジオキサン（２ｍＬ）を加え、反応混合物をN_2（ｇ）で１０分間パージした。バイアルを密封し

、反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。室温まで冷却した後、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１５ｍＬ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の５～５０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題の化合物（２２ｍｇ、１２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４７．３。

【０７０４】

中間体３４５：６－（３－（ｐ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４３９】

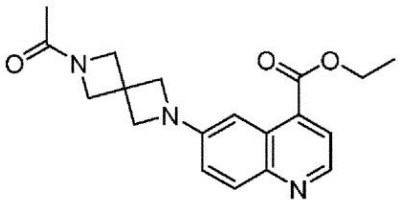


ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、１１５μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の６－（３－（ｐ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体３４４（２０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を５０℃で２０分間撹拌し、続いて室温まで冷却した。ａｑＨＣｌ（１Ｍ、１４４μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を撹拌し、減圧下で蒸発させ、ＥｔＯＨ（２×）、及びＭｅＣＮ（１×）とともに減圧下で共蒸発させて、粗製の標題の化合物を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１９．２。

【０７０５】

中間体３４６：６－（６－アセチル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化４４０】

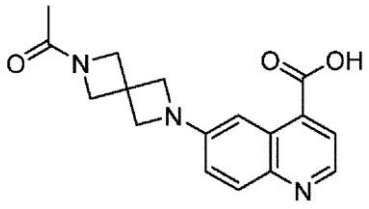


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（１２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、シュウ酸１－（２，６－ジアザスピロ［３．３］－ヘプタン－２－イル）エタン－１－オン（１４８ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５５８ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（３９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、５ｍＬのバイアルに秤量した。ジオキサン（２．５ｍＬ）を加え、反応混合物をN_2（ｇ）で１０分間パージした。バイアルを密封し、反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。室温まで冷却した後、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１５ｍＬ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の２５～１００％のＥｔＯＡｃ（ＭｅＯＨ中の５％　２Ｍ　NH_3を含有する））により精製して、標題の化合物（１２０ｍｇ、８３％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４０．２９。

【０７０６】

中間体３４７：６－（６－アセチル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４４１】

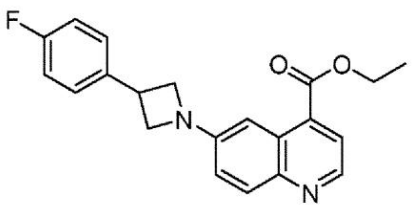


ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、７０７μＬ、０．７１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の６－（６－アセチル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体３４６（１２０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を５０℃で２０分間撹拌し、続いて室温まで冷却した。ａｑＨＣｌ（１Ｍ、８８４μＬ、０．８８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を撹拌し、減圧下で蒸発させ、ＥｔＯＨ（２×）、及びＭｅＣＮ（１×）とともに減圧下で共蒸発させて、粗製の標題の化合物を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１２．２。

【０７０７】

中間体３４８：６－（３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化４４２】

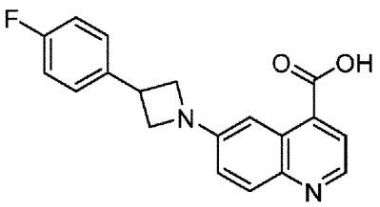


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（１２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、３－（４－フルオロフェニル）－アゼチジン塩酸塩（１２１ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５５８ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（３９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、５ｍＬのバイアルに秤量した。トルエン（２．５ｍＬ）を加え、反応混合物をN_2（ｇ）で１０分間パージした。バイアルを密封し、反応混合物を１１０℃で２時間撹拌した。室温まで冷却した後、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１５ｍＬ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の５～５０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題の化合物（１３０ｍｇ、８７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５１．２。

【０７０８】

中間体３４９：６－（３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４４３】



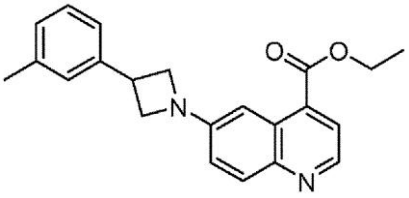
ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、６８５μＬ、０．６８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の６－（３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体３４８（１２０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を５０

℃で２０分間撹拌し、続いて室温まで冷却した。ａｑＨＣｌ（１Ｍ、８５６μＬ、０．８６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を撹拌し、減圧下で蒸発させ、ＥｔＯＨ（２×）、及びＭｅＣＮ（１×）とともに減圧下で共蒸発させて、粗製の標題の化合物を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３２３．１９。

【０７０９】

中間体３５０：６－（３－（ｍ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化４４４】

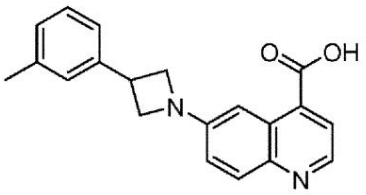


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（１２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、３－（ｍ－トリル）アゼチジン塩酸塩（１１８ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５５８ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（３９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、５ｍＬのバイアルに秤量した。トルエン（２．５ｍＬ）を加え、反応混合物をN_2（ｇ）で１０分間パージした。バイアルを密封し、反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。室温まで冷却した後、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１５ｍＬ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の５～５０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題の化合物（１２８ｍｇ、８６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４７．３６。

【０７１０】

中間体３５１：６－（３－（ｍ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４４５】

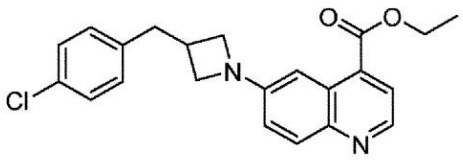


ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、６８７μＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の６－（３－（ｍ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体３５０（１１９ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を５０℃で２０分間撹拌し、続いて室温まで冷却した。ａｑＨＣｌ（１Ｍ、８５９μＬ、０．８６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を撹拌し、減圧下で蒸発させ、ＥｔＯＨ（２×）、ＭｅＣＮ（１×）とともに減圧下で共蒸発させて、粗製の標題の化合物を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１９．２。

【０７１１】

中間体３５２：６－（３－（４－クロロベンジル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化４４６】

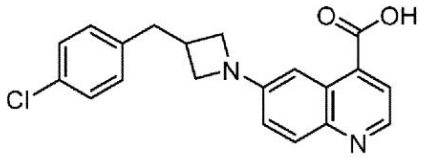


６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、３－（４－クロロベンジル）アゼチジン塩酸塩（１１７ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４６５ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（３４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（３３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、５ｍＬのバイアルに秤量した。トルエン（２ｍＬ）を加え、反応混合物をN_2（ｇ）で１０分間パージした。バイアルを密封し、反応混合物を１１０℃で１時間撹拌した。室温まで冷却した後、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１５ｍＬ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の５～５０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題の化合物（１１０ｍｇ、８１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３８１．２２。

【０７１２】

中間体３５３：６－（３－（４－クロロベンジル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４４７】

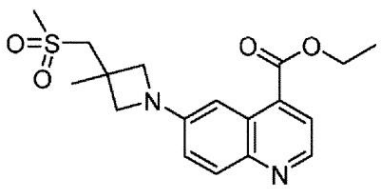


ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、５２５μＬ、０．５３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の６－（３－（４－クロロベンジル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体３５２（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を５０℃で２０分間撹拌し、続いて室温まで冷却した。ａｑＨＣｌ（１Ｍ、６５６μＬ、０．６６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を撹拌し、減圧下で蒸発させ、ＥｔＯＨ（２×）、及びＭｅＣＮ（１×）とともに減圧下で共蒸発させて、粗製の標題の化合物を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５３．２。

【０７１３】

中間体３５４：６－（３－メチル－３－（（メチルスルホニル）メチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル

【化４４８】



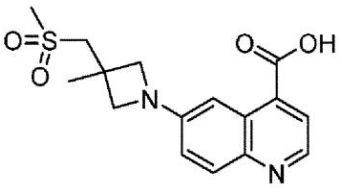
６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、３－メチル－３－（（メチルスルホニル）メチル）アゼチジン塩酸塩（１４３ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４６５ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（３４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（３３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、５ｍＬのバイアルに秤量した。ジオキサン（２ｍＬ）を加え、反応混合物をN_2（ｇ）で１０分間パージした。バイアルを密封し、反応混合物を１００℃で２時間撹拌した。室温まで冷却

し、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の１０～１００％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題の化合物（７７ｍｇ、６０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６３．２１。

【０７１４】

中間体３５５：６－（３－メチル－３－（（メチルスルホニル）メチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４４９】

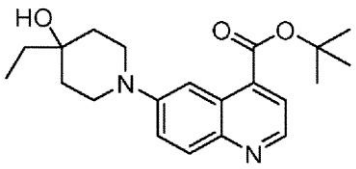


ａｑ　ＮａＯＨ（１Ｍ、３８６μＬ、０．３９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の６－（３－メチル－３－（（メチルスルホニル）メチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体３５４（７０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を５０℃で２０分間撹拌し、続いて室温まで冷却した。ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、１２７μＬ、０．４８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を撹拌し、減圧下で蒸発させ、ＥｔＯＨ（２×）、及びＭｅＣＮ（１×）とともに減圧下で共蒸発させて、粗製の標題の化合物を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３３５．１。

【０７１５】

中間体３５６：６－（４－エチル－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４５０】

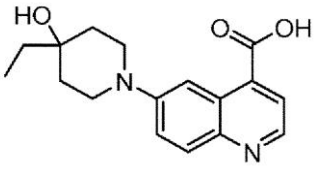


Cs_2CO_3（２０６ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、４－エチルピペリジン－４－オール塩酸塩（１０５ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（４５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を１００℃で１５時間撹拌した。４－エチルピペリジン－４－オール塩酸塩（１０５ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２０６ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（４５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃でさらに２４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；３：２）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（０．１４７ｇ、８５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５７。

【０７１６】

中間体３５７：６－（４－エチル－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４５１】

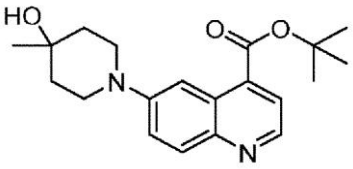


１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、５ｍＬ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－（４－エチル－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３５６（１３０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、反応混合物を５０℃で１５時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、赤色固体として標題の化合物（０．１０５ｇ、９６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０１。

【０７１７】

中間体３５８：６－（４－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４５２】

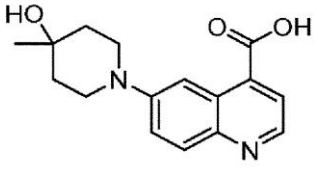


Cs_2CO_3（７９３ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、４－メチルピペリジン－４－オール（１４０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（５８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（７４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、８０℃で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、ＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、７２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４３。

【０７１８】

中間体３５９：６－（４－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４５３】

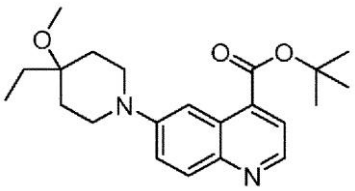


ＤＣＭ（６ｍＬ）及びＴＦＡ（３ｍＬ）の溶液を、６－（４－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３５８（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）に加え、室温で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、黄色固体として標題の化合物（０．０８４ｇ、１００％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２８７。

【０７１９】

中間体３６０：６－（４－エチル－４－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４５４】

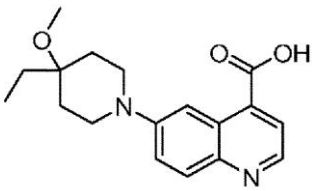


Cs_2CO_3（６３４ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、４－エチル－４－メトキシピペリジン塩酸塩（１２８ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（５９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物に加え、８０℃で２０時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、H_2O（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、８３％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７１。

【０７２０】

中間体３６１：６－（４－エチル－４－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４５５】



ＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＴＦＡ（３ｍＬ）の溶液を、６－（４－エチル－４－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３６０（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）に加え、室温で５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体をさらに真空下で乾燥させて、固体として標題の化合物（０．０８５ｇ、１００％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１５。

【０７２１】

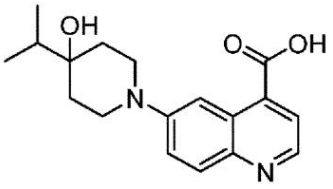
中間体３６２：６－（４－ヒドロキシ－４－イソプロピルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４５６】

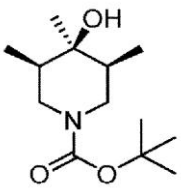


Cs_2CO_3（２７５ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、４－イソプロピルピペリジン－４－オール（１２１ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（６２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（５９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物に加え、１００℃で１５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；３：２）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（０．２０９ｇ、８７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７１。

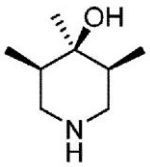
【０７２２】
中間体３６３：６－（４－ヒドロキシ－４－イソプロピルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化４５７】



１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、５ｍＬ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－（４－ヒドロキシ－４－イソプロピルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３６２（１８５ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２８℃でゆっくりと加え、反応混合物を５０℃で１５時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、赤色固体として標題の化合物（０．１５５ｇ、９１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３１５。
【０７２３】
中間体３６４：（３Ｒ，４ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－３，４，５－トリメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化４５８】

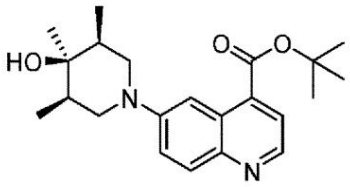


ＭｅＭｇＢｒ（１２０ｍＬ、３６０ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（５００ｍＬ）中の（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチル－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０．８ｇ、１３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃でゆっくりと加えた。反応混合物を室温まで戻し、一晩撹拌した。反応を、飽和NH_4Cl（ａｑ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×４００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、白色固体として標題の化合物（３３ｇ、１００％）を得た；^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ３．９５－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．５５（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．１８（ｓ，３Ｈ），０．９２－０．９０（ｍ，６Ｈ）．
【０７２４】
中間体３６５：（３Ｒ，４ｓ，５Ｓ）－３，４，５－トリメチルピペリジン－４－オール
【化４５９】



メタノールを含有するＨＣｌ（４００ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の（３Ｒ，４ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－３，４，５－トリメチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３６４（３３ｇ、０．２３ｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌し、続いて濃縮して、白色固体として標題の化合物（２４．５ｇ、１００％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋１４４．１。
【０７２５】
中間体３６６：６－（（３Ｒ，４ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－３，４，５－トリメチル

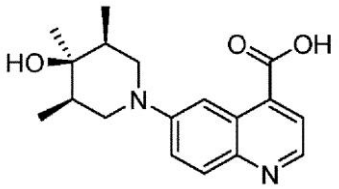
ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化４６０】



Cs_2CO_3（１３７ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、（３Ｒ，４ｓ，５Ｓ）－３，４，５－トリメチルピペリジン－４－オール中間体３６５（７６ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（３０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加えた。得られた懸濁液を１００℃で２３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；１：１）により精製して、橙色固体として標題の化合物（０．１１８ｇ、９８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　$[M+H]^+$ ３７１。

【０７２６】

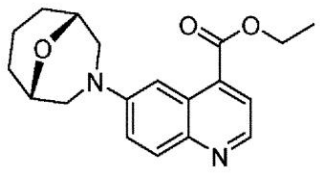
中間体３６７：６－（（３Ｒ，４ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－３，４，５－トリメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化４６１】



ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、５ｍＬ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－（（３Ｒ，４ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－３，４，５－トリメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３６６（１０５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２０℃でゆっくりと加え、反応混合物を５０℃で３時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、暗赤色固体として標題の化合物（０．８５ｇ、９５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　$[M+H]^+$ ３１５。

【０７２７】

中間体３６８：６－（（１Ｒ，５Ｓ）－９－オキサ－３－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル
【化４６２】



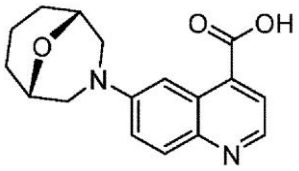
６－ブロモキノリン－４－カルボン酸エチル（０．０９８ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、９－オキサ－３－アザビシクロ［３．３．１］ノナン塩酸塩（０．０７４ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．３４２ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びジオキサン（０．９ｍＬ）の混合物を、５×真空／N_2（ｇ）のサイクルによって脱気し、９０℃で１７時間激しく撹拌した。反応混合物を室温まで戻し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で希釈し、ＳｉｌａＭｅｔ　Ｓ－チオール捕捉剤（０．

１５ｇ；１．４ｍｍｏｌ／ｇ）とともに室温で７時間撹拌した。混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）５２１に通して濾過した。フィルターをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：３５～７５％）により精製して、黄色のシロップとして標題の化合物（０．０８５ｇ、７５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３２７．３。

【０７２８】

中間体３６９：６－（（１Ｒ，５Ｓ）－９－オキサ－３－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４６３】

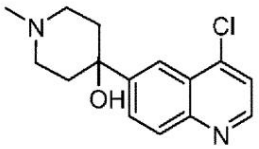


ＮａＯＨ（３．８Ｍ、１５６μＬ、ａｑ）を、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の６－（（１Ｒ，５Ｓ）－９－オキサ－３－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸エチル中間体３６８（７７ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を５０℃で１時間撹拌した。ａｑＨＣｌ（３Ｍ、１２５μＬ）を滴下して加え、得られた混合物を濃縮し、ＭｅＣＮ／H_2Oから凍結乾燥させて、赤色固体として標題の化合物（０．０９７ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２９９．２２。

【０７２９】

中間体３７０：４－（４－クロロキノリン－６－イル）－１－メチルピペリジン－４－オール

【化４６４】

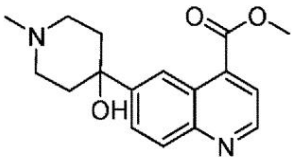


６－ブロモ－４－クロロキノリン（１ｇ、４ｍｍｏｌ）を、－７０℃まで冷却されたアルゴン下にて乾燥された二口フラスコ中のＴＨＦ（２５ｍＬ）中で溶解させ、内部温度が－６５℃を超えないようにｎ－ＢｕＬｉ（２．４７ｍＬ、６．１９ｍｍｏｌ）をゆっくりと滴下して加えた。反応混合物を－７０℃で１時間撹拌した。ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１－メチルピペリジン－４－オン（０．７０ｇ、６．２ｍｍｏｌ）を、内部温度が－６５℃を超えないように滴下してゆっくりと加えた。反応混合物を－７０℃で１時間撹拌し、続いて室温まで戻し、３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ；１０：１）により精製して、淡黄色固体として標題の化合物（０．３０ｇ、２６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７７。

【０７３０】

中間体３７１：６－（４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化４６５】



ＴＥＡ（０．４５ｍＬ、３．３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の４－（４－クロロキノリン－６－イル）－１－メチルピペリジン－４－オール中間体３７０（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（２４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びｄｐｐｆ（９０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加えた。得られた混合物を、１０ａｔｍの圧力のＣＯ（ｇ）の雰囲気下及び１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ；１０：１）により精製して、淡黄色固体として標題の化合物（０．２５ｇ、７７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０１。

【０７３１】

中間体３７２：６－（４－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化４６６】

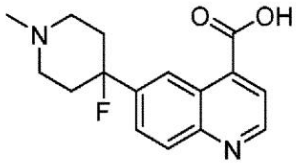


ＤＣＭ（２ｍＬ）中のＤＡＳＴ（０．２２ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６－（４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３７１（２５０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で滴下して加えた。反応混合物を室温まで戻し、２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ；１０：１）により精製して、白色固体として標題の化合物（０．２５ｇ、５３％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０３。

【０７３２】

中間体３７３：６－（４－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４６７】

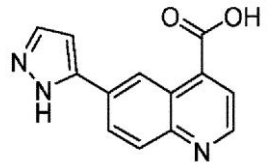


６－（４－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３７２（２３０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（１３２ｍｇ、５．５２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（８ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）の混合物中で溶解させた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、揮発性物質を減圧下で除去した。反応混合物をH_2Oで希釈し、ｐＨ６は、ａｑＨＣｌ（０．１Ｍ）で設定された。ＥｔＯＡｃを加え、混合物をH_2Oで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、白色固体として標題の化合物（０．１４５ｇ、９１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８９。

【０７３３】

中間体３７４：６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４６８】

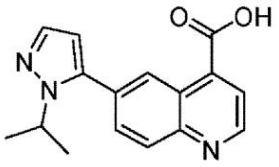


１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及びH_2O（０．２５０ｍＬ）中の１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（５３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１３７ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物をＤＭＳＯで希釈し、減圧下で濃縮した。化合物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｅ（勾配：５～４５％）により精製して、標題の化合物（３２ｍｇ、６４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２４０．２。

【０７３４】

中間体３７５：６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４６９】

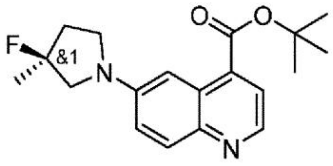


１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及びH_2O（０．２５ｍＬ）中の１－イソプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（４８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（５１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１９８ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、標題の化合物（５６ｍｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８２．２。

【０７３５】

中間体３７６：（Ｒ）－６－（３－フルオロ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル

【化４７０】



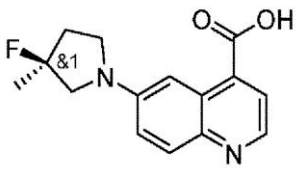
Cs_2CO_3（５８７ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、３－フルオロ－３－メチルピロリジン塩酸塩（１６８ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（５５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（５７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ及びH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（１５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；１：１）により

精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（０．１８８ｇ、９５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３３１。

【０７３６】

中間体３７７：ｒａｃ－（Ｒ）－６－（３－フルオロ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４７１】

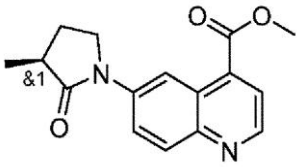


ＴＦＡ（２ｍＬ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－フルオロ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル中間体３７６（１８７ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）に１０℃で加え、一晩撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、赤色ゴム質として標題の化合物（０．４９４ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋２７５。

【０７３７】

中間体３７８：ｒａｃ－（Ｒ）－６－（３－メチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４７２】

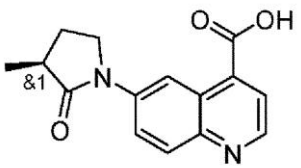


Cs_2CO_3（２４４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１３３ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、３－メチルピロリジン－２－オン（６４ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物に２０℃で加えた。得られた懸濁液を１００℃で２時間撹拌し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；３：１）により精製して、ベージュ色固体として標題の化合物（０．５５ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋２８５。

【０７３８】

中間体３７９：ｒａｃ－（Ｒ）－６－（３－メチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４７３】



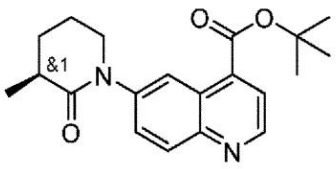
ＮａＯＨ（３６６ｍｇ、９．１４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）及びH_2O（３ｍＬ）中のｒａｃ－（Ｒ）－６－（３－メチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキシラート中間体３７８（５２０ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２０℃で加え、１時間撹拌した。反応混合物を、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）で酸性化した。水層をＥｔＯＡｃ（６×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をH_2O（３×２５ｍＬ）で洗浄

し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、ベージュ色油として標題の化合物（０．３１ｇ、６３％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７１。

【０７３９】

中間体３８０：（Ｒ）－６－（３－メチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル

【化４７４】

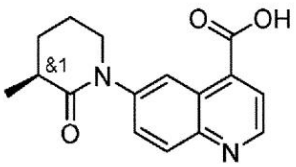


Cs_2CO_3（６３４ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、３－メチルピペリジン－２－オン（５８８ｍｇ、５．１９ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（１２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で２４時間撹拌した。反応混合物をシリカに通して濾過し、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；４：１）により精製して、褐色固体として標題の化合物（０．３３ｇ、７５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４１．２０。

【０７４０】

中間体３８１：ｒａｃ－（Ｒ）－６－（３－メチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４７５】

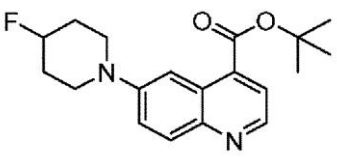


ＴＦＡ（０．２７ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－メチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル中間体３８０（３００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の溶液に加え、２５℃で６時間撹拌した。揮発性物質を、減圧下で除去し、固体をさらに真空下で乾燥させて、褐色固体として標題の化合物（０．３３ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８５．１。

【０７４１】

中間体３８２：６－（４－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４７６】



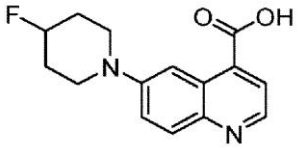
Cs_2CO_3（９７７ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、４－フルオロピペリジン塩酸塩（１５３ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）

の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で２時間撹拌し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；２：１）により精製して、黄色のゴム質として標題の化合物（０．３３ｇ、１００％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３３１。

【０７４２】

中間体３８３：６－（４－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４７７】

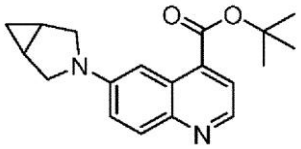


６－（４－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３８２（３２０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（４．５ｍＬ）中のＴＦＡ（４．５ｍＬ）の混合物に加え、２０℃で１５時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をさらに真空下で乾燥させて、暗赤色のゴム質として標題の化合物（０．６７４ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７５。

【０７４３】

中間体３８４：６－（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４７８】

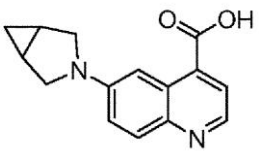


Cs_2CO_3（９７７ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（２３９ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、減圧下で濃縮した。反応混合物を、H_2OとＥｔＯＡｃの間で分配し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出し、有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２８１ｇ、９１％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１１。

【０７４４】

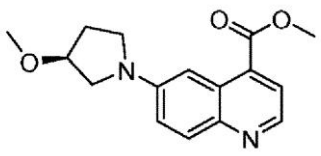
中間体３８５：６－（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４７９】

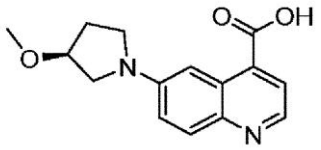


６－（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３８４（３２０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３ｍＬ）中のＴＦＡ（３ｍＬ）の混合物に加え、１０℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体をさらに真空下で乾燥させて、赤色のゴム質として標題の化合物（０．４３５ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２５５。

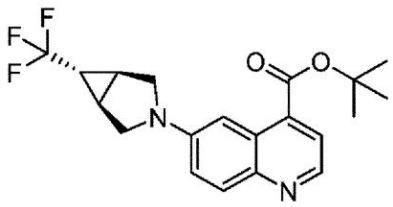
【０７４５】
中間体３８６：（Ｓ）－６－（３－メトキシピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル
【化４８０】



Cs_2CO_3（７３５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－３－メトキシピロリジン（１７１ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（１０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２９８ｇ、９２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８７。
【０７４６】
中間体３８７：（Ｓ）－６－（３－メトキシピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸
【化４８１】



（Ｓ）－６－（３－メトキシピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３８６（２７０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（１３２ｍｇ、５．５２ｍｍｏｌ）を、大気下でＴＨＦ（５ｍＬ）及びH_2O（５ｍＬ）の混合物中において溶解させた。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物をH_2Oで希釈し、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）によりｐＨ５に設定した。反応混合物を真空下で濃縮して、赤色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、７８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７３．１。
【０７４７】
中間体３８８：６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（トリフルオロメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【化４８２】



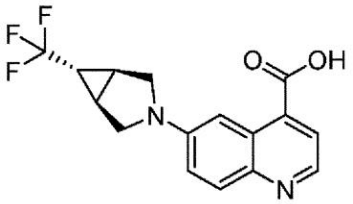
Cs_2CO_3（９７７ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（トリフルオロメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン塩酸塩（３７５ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に加えた。得られた懸濁液を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、減圧

下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ（３×５０ｍＬ）で洗浄し、有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；１：１）により精製して、褐色固体として標題の化合物（０．４５５ｇ、９２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３７９。

【０７４８】

中間体３８９：６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（トリフルオロメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４８３】

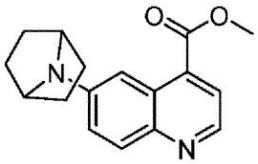


６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（トリフルオロメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３８８（４５４ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＴＦＡ（５ｍＬ）の混合物に加え、大気下にて１３℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体をさらに真空下で乾燥させて、赤色のゴム質として標題の化合物（０．７２８ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３２３。

【０７４９】

中間体３９０：６－（７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化４８４】

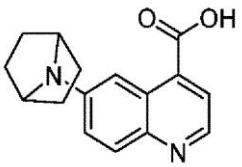


Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．４７ｇ、４．５１ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン塩酸塩（２０１ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（４３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で２日間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機層を塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０３９ｇ、１８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$２８３。

【０７５０】

中間体３９１：６－（７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４８５】



６－（７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体３９０（３６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（２５ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を、大気下でＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）の混合物中において溶解させた。反応混合物を１０℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）によりｐＨ３に設定した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６×３０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。材料を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ（勾配：５～１７％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０３０ｇ、８９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６９。

【０７５１】

中間体３９２：６－（（１Ｒ，４Ｓ）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル

【化４８６】



Cs_2CO_3（６５１ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５４ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（９７ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（２９ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で２４時間撹拌した。２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン（９７ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６５１ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）を加え、懸濁液を１００℃でさらに１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（３×２ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を真空下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；２：１）により精製して、黄色のゴム質として標題の化合物（０．０５９ｇ、３６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２５。

【０７５２】

中間体３９３：ｒａｃ－６－（（１Ｒ，４Ｓ）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４８７】

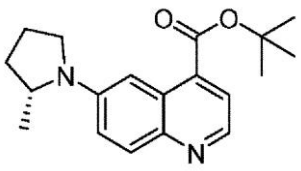


６－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３９２（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＴＦＡ（３ｍＬ）の混合物に加え、大気下にて１０℃で一晩撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をさらに真空下で乾燥させて、暗紫色のゴム質として標題の化合物（０．１１ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６９。

【０７５３】

中間体３９４：（Ｒ）－６－（２－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４８８】

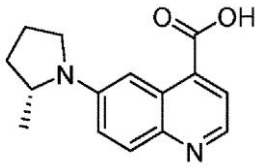


Cs_2CO_3（６３４ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－メチルピロリジン（１１１ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（３７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；３：１）により精製して、黄色のゴム質として標題の化合物（０．１９ｇ、９４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１３．３。

【０７５４】

中間体３９５：（Ｒ）－６－（２－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４８９】

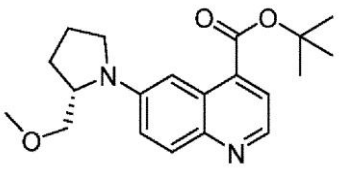


（Ｒ）－６－（２－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３９４（１９０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＴＦＡ（６９ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の混合物に加え、大気下にて２５℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体をさらに真空下で乾燥させて、褐色固体として標題の化合物（０．１８ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５７。

【０７５５】

中間体３９６：（Ｓ）－６－（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４９０】

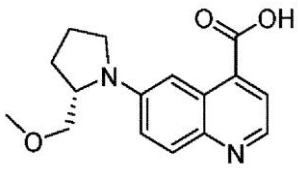


Cs_2CO_3（９５２ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－２－（メトキシメチル）ピロリジン（２２４ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（５６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１８ｇ、５４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４３。

【０７５６】

中間体３９７：（Ｓ）－６－（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４９１】

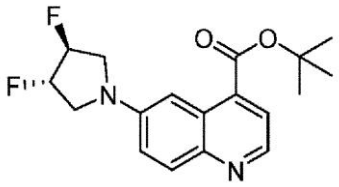


（Ｓ）－６－（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３９６（１８０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＴＦＡ（５ｍＬ）の混合物に加え、大気下にて室温で６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体をさらに真空下で乾燥させて、暗黄色として標題の化合物（０．１５ｇ、１００％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２８７。

【０７５７】

中間体３９８：６－（（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化４９２】



Cs_2CO_3（９５２ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン（１１５ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（８９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１１３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；１：１）により精製して、赤色固体として標題の化合物（０．３０ｇ、９２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３３５．３。

【０７５８】

中間体３９９：６－（（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４９３】

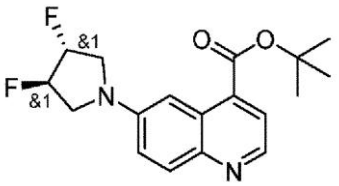


６－（（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体３９８（３００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＴＦＡ（５１２ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ）の混合物に加え、大気下にて２５℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体をさらに真空下で乾燥させて、固体として標題の化合物（０．３ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７９．２。

【０７５９】

中間体４００：６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル

【化４９４】

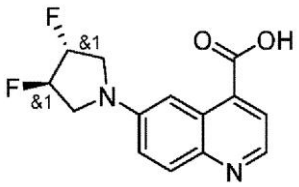


Cs_2CO_3（９５２ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジフルオロピロリジン（１１５ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）及びPd_2（ｄｂａ）$_3$（８９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１１３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２７ｇ、８３％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３３５．３。

【０７６０】

中間体４０１：ｒａｃ－６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４９５】

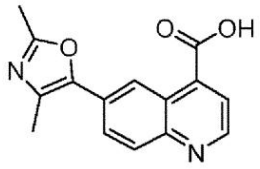


６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル中間体４００（２６０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＴＦＡ（４４３ｍｇ、３．８９ｍｍｏｌ）の混合物に加え、大気下にて２５℃で５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体をさらに真空下で乾燥させて、固体として標題の化合物（０．２３ｇ、１００％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７９．２。

【０７６１】

中間体４０２：６－（２，４－ジメチルオキサゾール－５－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４９６】

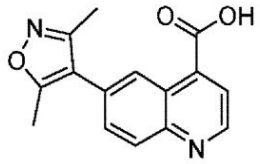


１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の２，４－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（５４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（６１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２３７ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｅ（勾配：５～４５％）により精製して、標題の化合物（１８ｍｇ、２８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６９。

【０７６２】

中間体４０３：６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４９７】

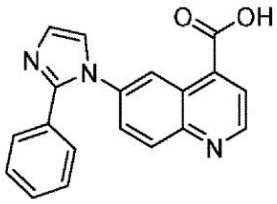


１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）ボロン酸（３７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（６０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１９４ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン下にて室温で一晩撹拌した。H_2Oを反応混合物に加え、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。水層を、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ３まで酸性化し、減圧下で濃縮して標題の化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程において使用した；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６９．２。

【０７６３】

中間体４０４：６－（２－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４９８】

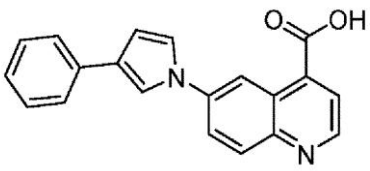


ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－フェニル－１Ｈ－イミダゾール（８６ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（１００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１９４ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びCu_2O（６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物を、１５０℃で１４時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ６に調整し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドに通して濾過した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｂ（勾配：２～３０％）により精製して、標題の化合物（０．０３３ｇ、２６％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１６。

【０７６４】

中間体４０５：６－（３－フェニル－１Ｈ－ピロール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化４９９】



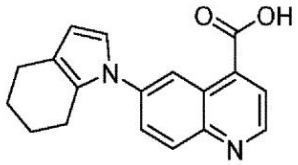
K_2CO_3（２０８ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、３－フェニル－１Ｈ－ピロール（１６１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１５０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、H_2Oで希釈し、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）によりｐＨ６に設定した。形成された

沈殿物を濾過により回収し、H_2O（３０ｍＬ）で洗浄し、回収された褐色個体をＤＭＦ（１５ｍＬ）中で溶解させ、固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、褐色固体として標題の化合物（０．１５ｇ、６４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１５。

【０７６５】

中間体４０６：６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化５００】

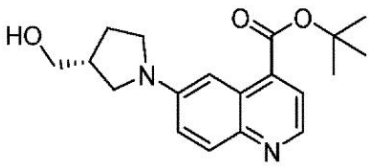


１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール（２１６ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（３００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．１６ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）及びＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（１０９ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。第２の反応バッチを準備した。１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール（１４４ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（２００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７７６ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）及びＥＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（７３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。２つのバッチの反応混合物を合わせ、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ６に設定し、濾液をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、５：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０５５ｇ、１４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９３。

【０７６６】

中間体４０７：（Ｒ）－６－（３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化５０１】

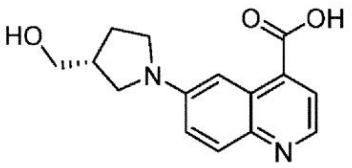


Cs_2CO_3（６３４ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－イルメタノール（１１８ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（８９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（７７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ）で希釈した。有機層をH_2O（２×７５ｍＬ）、飽和NH_4Cl（７５ｍＬ、ａｑ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ；１０：１）により精製して、黄色油として標題の化合物（０．２８ｇ、８８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２９．１。

【０７６７】

中間体４０８：（Ｒ）－６－（３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化５０２】

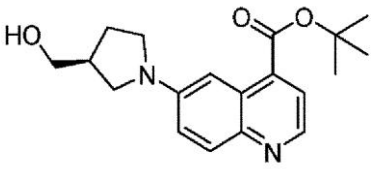


１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、８ｍＬ）を、（Ｒ）－６－（３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体４０７（２００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）にゆっくりと加え、反応混合物を２０℃で１２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈した。有機層を、H_2O（１５ｍＬ）、塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、赤色固体として標題の化合物（０．１０ｇ、６０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７３。

【０７６８】

中間体４０９：（Ｓ）－６－（３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

【化５０３】

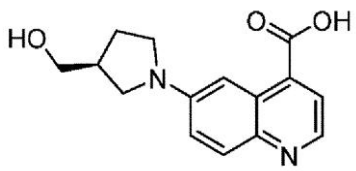


Cs_2CO_3（８４６ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－ピロリジン－３－イルメタノール（１５８ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（１１９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１０２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ）で希釈した。有機層をH_2O（５０ｍＬ）、塩水（７５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ；１０：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．３５７ｇ、８４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２９．１。

【０７６９】

中間体４１０：（Ｓ）－６－（３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化５０４】



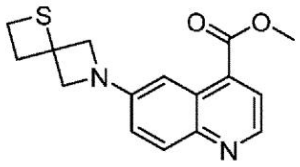
１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、５ｍＬ）を、（Ｓ）－６－（３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体４０９（２００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）にゆっくりと加え、反応混合物を２０℃で１２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈した。有機層を、H_2O（２５ｍＬ）、塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、赤色固体として標題の化合物（０．１２ｇ、７２％）を得た；ＭＳ（

ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７３．０５。

【０７７０】

中間体４１１：６－（１－チア－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化５０５】

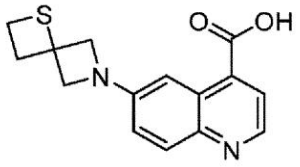


Cs_2CO_3（３６７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（１５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、１－チア－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン塩酸塩（１７１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（９４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の混合物に３５℃で加えた。得られた懸濁液を１００℃で１５時間撹拌した。Cs_2CO_3（３６７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、１－チア－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン塩酸塩（１７１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（９４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で２０時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；６：５）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（０．０９８ｇ、５８％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０１。

【０７７１】

中間体４１２：６－（１－チア－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化５０６】

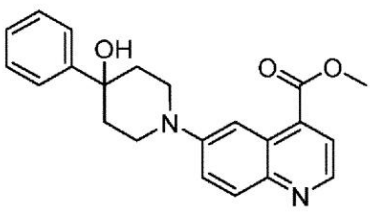


ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中で溶解された６－（１－チア－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体４１１（８４ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、H_2O（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（５６ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液を大気下にて０℃で加えた。反応混合物を３０℃で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）によりｐＨ６に設定した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６×７５ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、橙色固体として標題の化合物（０．０７５ｇ、９４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２８７。

【０７７２】

中間体４１３：６－（４－ヒドロキシ－４－フェニルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化５０７】

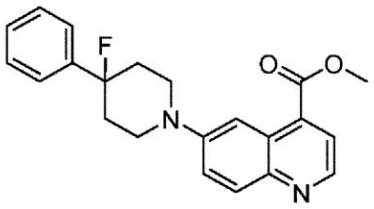


Cs_2CO_3（４９０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、４－フェニルピペリジン－４－オール（２６６ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（７２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（３４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を９０℃で２時間撹拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）を加え、混合物を水（２×１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；２：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２０ｇ、７３％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$２８５。

【０７７３】

中間体４１４：６－（４－フルオロ－４－フェニルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化５０８】



ＤＡＳＴ（１４６μＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６－（４－ヒドロキシ－４－フェニルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体４１３（２００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液に－５０℃で滴下して加え、３時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；１：２）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１５ｇ、７５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３６５。

【０７７４】

中間体４１５：６－（４－フルオロ－４－フェニルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化５０９】

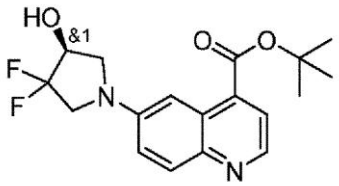


６－（４－フルオロ－４－フェニルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体４１４（１４０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（１８ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）の混合物中で溶解させた。反応混合物を３０℃で２時間撹拌し、揮発性物質を減圧下で除去した。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）によりｐＨ６に設定した。沈殿物を濾過により回収し、H_2Oで洗浄し、真空下で乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（０．１１５ｇ、８５％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３５１。

【０７７５】

中間体４１６：（Ｒ）－６－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル

【化５１０】



Cs_2CO_3（６３４ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、４，４－ジフルオロピロリジン－３－オール（１４４ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、ＤａｖｅＰｈｏｓ（７７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（８９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で２時間撹拌し、濾過した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ）で希釈し、水（７５ｍＬ）、塩水（７５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、５：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２８ｇ、８２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５１．１５。

【０７７６】

中間体４１７：ｒａｃ－（Ｒ）－６－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化５１１】

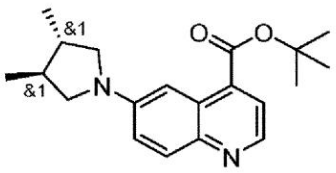


ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１．５ｍＬ）の溶液を、（Ｒ）－６－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル中間体４１６（１６０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）に加え、２０℃で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、反応混合物をＤＣＭ（７５ｍＬ）で希釈し、H_2O（２５ｍＬ）、塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、赤色固体として標題の化合物（０．１２ｇ、８９％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９５．０。

【０７７７】

中間体４１８：６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル

【化５１２】



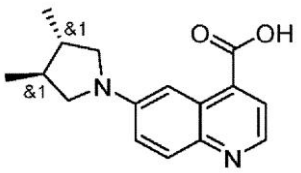
Cs_2CO_3（９７７ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジメチルピロリジン塩酸塩（１４９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ））及び$Pd_2(dba)_3$（９２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、１００℃で２時間撹拌した。反応混合

物を濾過し、濾液をH_2O（３ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（４×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をH_2O（３×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．３０７ｇ、９４％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３２７。

【０７７８】

中間体４１９：ｒａｃ－６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化５１３】

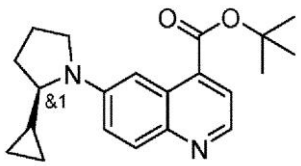


ＴＦＡ（５ｍＬ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル中間体４１８（２７０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液に加え、６℃で１５時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、暗赤色のゴム質として標題の化合物（０．４９３ｇ、９７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$２７１。

【０７７９】

中間体４２０：（Ｒ）－６－（２－シクロプロピルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル

【化５１４】

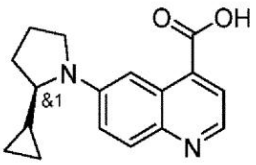


Cs_2CO_3（９７７ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－（Ｒ）－２－シクロプロピルピロリジン塩酸塩（１６２ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）及びＰｄ触媒［ＣＡＳ：１８１００６８－３５－９］（５７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた懸濁液を１００℃で４８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）に通して濾過し、フィルターパッドをＥｔＯＡｃ（３×２ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル；１：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１９２ｇ、５７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$３３９。

【０７８０】

中間体４２１：ｒａｃ－（Ｒ）－６－（２－シクロプロピルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化５１５】

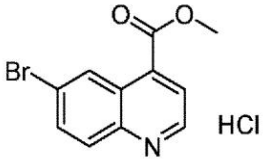


（Ｒ）－６－（２－シクロプロピルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル中間体４２０（１８０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＴＦＡ（５ｍＬ）の混合物に加え、１０℃で１５時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、固体をさらに真空下で乾燥させて、赤色のゴム質として標題の化合物（０．３７ｇ、１００％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２８３。

【０７８１】

中間体４２２：６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル塩酸塩

【化５１６】

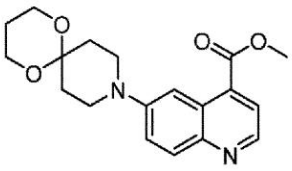


ＭｅＯＨ（７０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（３．０ｇ、１２ｍｍｏｌ）の溶液を、２５分間かけて撹拌されたＳＯＣｌ$_{2}$（７．０８ｇ、５９．５ｍｍｏｌ）に滴下して加えた。反応混合物を６０℃で１３時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、黄色固体として標題の化合物（３．５０ｇ、９７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２６６。

【０７８２】

中間体４２３：６－（１，５－ジオキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化５１７】

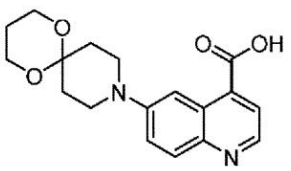


Cs_2CO_3（４９０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、１，５－ジオキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン（２３６ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＳＰｈｏｓ（６２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物に１５℃で加え、反応混合物を、N_2（ｇ）の雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水（３０ｍＬ）で希釈し、水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、橙色のゴム質として標題の化合物（０．２５ｇ、９７％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４３．１。

【０７８３】

中間体４２４：６－（１，５－ジオキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化５１８】



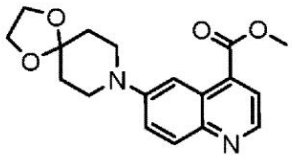
ＮａＯＨ（１４６ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（９．０ｍＬ）及び水（３．０

ｍＬ）中の６－（１，５－ジオキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体４２３（２５０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の溶液に１５℃で加え、反応混合物を１５℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）によりｐＨを３に調整した。水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、橙色固体として標題の化合物（０．２２１ｇ、９２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２９．０。

【０７８４】

中間体４２５：６－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化５１９】

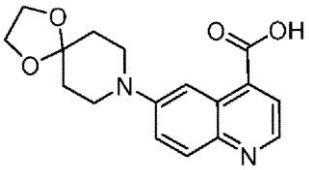


Cs_2CO_3（４９０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン（２１５ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＳＰｈｏｓ（６２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で加え、反応混合物を、N_2（ｇ）の雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、１：１）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（０．１０４ｇ、４２％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２９．０。

【０７８５】

中間体４２６：６－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化５２０】

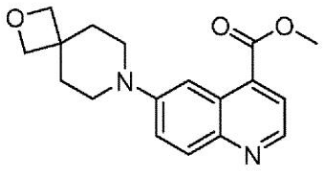


ＮａＯＨ（６０ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（９．０ｍＬ）及び水（３．０ｍＬ）中の６－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体４２５（９９ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液に１５℃で加え、反応混合物を１５℃で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）によりｐＨを３に調整した。水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、橙色固体として粗製の標題の化合物（０．１３７ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１５。

【０７８６】

中間体４２７：６－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル

【化５２１】



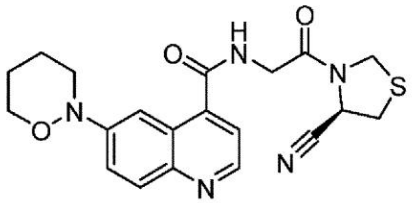
Cs_2CO_3（９１８ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸メチル（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、シュウ酸２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン（４９０ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）及びＳＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（９８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）に１５℃で加え、反応混合物を、N_2（ｇ）の雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。Cs_2CO_3（３６７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及びＳＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（９８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃でさらに５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：石油エーテル、２：１）により精製して、褐色のゴム質として標題の化合物（０．１４２ｇ、４０％）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１３．１。

【０７８７】

Ｃ．最終化合物

実施例１：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，２－オキサジナン－２－イル）－キノリン－４－カルボキサミド

【化５２２】

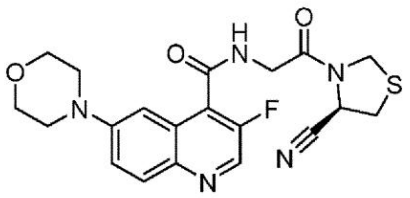


ＤＩＰＥＡ（０．１５ｍＬ、０．８７ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）中の６－（１，２－オキサジナン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体６（４５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（７９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を室温で４時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水及び飽和$NaHCO_3$で逐次的に洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ＥｔＯＡｃ中の０～１０％　ＭｅＯＨ）により精製した。適切な画分をプールし、蒸発させて、黄色油を得た。油を、ＭｅＣＮ：水中で溶解させ、一晩凍結乾燥させて、ふわふわした黄色粉末として標題の化合物（６５ｍｇ、９１％）を得た；$C_{20}H_{22}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４１２．１４３８、実測値：４１２．１４３８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．７８（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，１Ｈ），７．４８（ｄ，１Ｈ），５．３４－５．３１（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），４．０９（ｔ，２Ｈ），３．５５（ｔ，２Ｈ），３．４６－３．３５（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６５（ｍ，２Ｈ）．

【０７８８】

実施例２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－３－フルオロ－６－モルホリノ－キノリン－４－カルボキサミド

【化５２３】

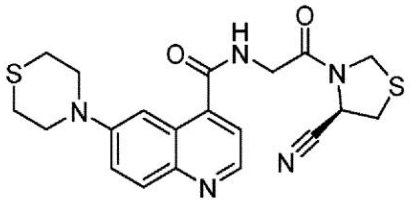


ＤＩＰＥＡ（０．３３ｍＬ、１．９ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）及びＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の３－フルオロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸中間体８（１７２ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１２９ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３０８ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水及び飽和$NaHCO_3$で逐次的に洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ヘプタン中の７５～１００％　ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いて分取ＨＰＬＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｄを使用してさらに精製して、標題の化合物（６０ｍｇ、２２％）を得た；$C_{20}H_{21}FN_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３０．１３４４、実測値：４３０．１３１８；^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２８（ｔ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，２Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．４１（ｄｄ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，１Ｈ），３．８０（ｔ，４Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，６Ｈ）．

【０７８９】

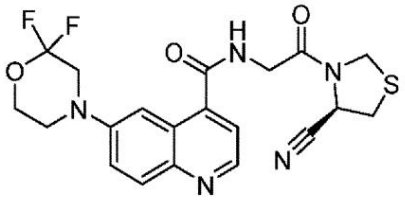
実施例３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－チオモルホリノキノリン－４－カルボキサミド

【化５２４】



ＤＩＰＥＡ（０．１６ｍＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）中の６－チオモルホリノキノリン－４－カルボン酸中間体１０（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（８３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水及び飽和$NaHCO_3$で逐次的に洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ＥｔＯＡｃ中の０～１０％　ＭｅＯＨ）により精製した。適切な画分をプールし、蒸発させて、黄色油を得た。油をＭｅＣＮ／水中で溶解させ、一晩凍結乾燥させて、ふわふわした黄色粉末として標題の化合物（５５ｍｇ、７１％）を得た；$C_{20}H_{22}N_5O_2S_2$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２８．１２１０、実測値：４２８．１２１０；^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０１（ｔ，１Ｈ），８．６７（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．７３（ｄ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３７－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｔ，４Ｈ），３．４４－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｄｄｔ，４Ｈ）．

【０７９０】
実施例４：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジフルオロモルホリノ）－キノリン－４－カルボキサミド
【化５２５】



ＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の６－（２，２－ジフルオロモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１２（７４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１２４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水及び飽和$NaHCO_3$で逐次的に洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ＥｔＯＡｃ中の０～１０％　ＭｅＯＨ）により精製し、続いて分取ＨＰＬＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｄを使用してさらに精製して、標題の化合物（４０ｍｇ、３６％）を得た；$C_{20}H_{20}F_2N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４８．１２５０、実測値：４４８．１２５２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０８（ｔ，１Ｈ），８．７６（ｄ，１Ｈ），７．９７（ｄ，１Ｈ），７．８４（ｄ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，１Ｈ），７．４７（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ），４．７３（ｄ，１Ｈ），４．３８－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，２Ｈ）．
【０７９１】
実施例５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２，６，６－テトラフルオロモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド
【化５２６】



ＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）中の６－（２，２，６，６－テトラフルオロモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１４（５５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（７６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水及び飽和$NaHCO_3$で逐次的に洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ＥｔＯＡｃ中の０～１０％　ＭｅＯＨ）により精製し、続いて分取ＨＰＬＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｄを使用してさらに精製して、標題の化合物（２０ｍｇ、２５％）を得た；$C_{20}H_{18}F_4N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４８４．１０６０、実測値：４８４．１０５２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１１（ｔ，１Ｈ），８．８０（ｄ，１Ｈ），８．０１（ｄ，１Ｈ），７

．９８（ｄ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，１Ｈ），７．４８（ｄ，１Ｈ），５．２８（ｄｄ，１Ｈ），４．９２（ｄ，１Ｈ），４．７３（ｄ，１Ｈ），４．４０－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２１（ｍ，４Ｈ），３．４７－３．３６（ｍ，２Ｈ，溶媒との重複）．

【０７９２】

実施例６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５２７】

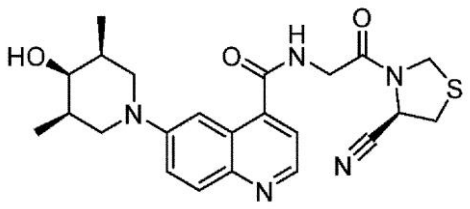


ＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）中の６－（２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１６（４９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（７３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$で逐次的に洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ＥｔＯＡｃ中の０～１０％　ＭｅＯＨ）により精製した。適切な画分をプールし、蒸発させて、黄色油を得た。油をＭｅＣＮ／水中で溶解させ、一晩凍結乾燥させて、ふわふわした黄色粉末として標題の化合物（５９ｍｇ、８０％）を得た；$C_{24}H_{22}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４６０．１４３８、実測値：４６０．１４２８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０６（ｔ，１Ｈ），８．８４（ｄ，１Ｈ），８．１１（ｄ，１Ｈ），８．０２（ｄ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，１Ｈ），７．５３（ｄ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，１Ｈ），６．８５－６．７２（ｍ，２Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｔ，４Ｈ），３．８６（ｑ，２Ｈ），３．３９（ｄｄ，２Ｈ）．

【０７９３】

実施例７：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５２８】



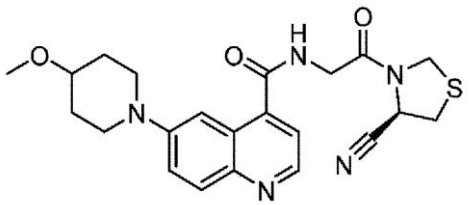
ＤＩＰＥＡ（０．０５２ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）中の６－（（３Ｓ，４ｓ，５Ｒ）－４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１８（１８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の混合物に

加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、続いてＥｔＯＡｃで希釈し、水及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$で逐次的に洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（勾配：ＥｔＯＡｃ中の０～１０％　ＭｅＯＨ）により精製し、続いて分取ＨＰＬＣ、分取方法ＳＦＣ－Ａを使用してさらに精製して、標題の化合物（５ｍｇ、１８％）を得た；$C_{23}H_{28}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４５４．１９０８、実測値：４５４．１８８６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９８（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．７０－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７３（ｄ，１Ｈ），４．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），４．３５－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，３Ｈ），２．７４（ｔ，４Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，２Ｈ），０．９８（ｄｄ，６Ｈ）．

【０７９４】

実施例８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５２９】

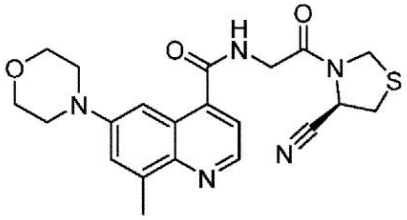


ＤＩＰＥＡ（０．２４ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（４－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２０（２００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１７９ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２６６ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）に加えた。得られた混合物を２０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で溶解させ、ＮａＨＣＯ$_3$（２５ｍＬ）、飽和塩水（５０ｍＬ）、及び水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：１２～３７％）により精製して、赤色固体として標題の化合物（７０ｍｇ、２３％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７４４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１４（ｔ，１Ｈ），８．７８（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ），７．８４－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．４０－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．７１（ｍ，溶媒との重複），３．４７－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，２Ｈ）．

【０７９５】

実施例９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－８－メチル－６－（４－メトキシ－ピペリジン－１－イル）モルホリノキノリン－４－カルボキサミド

【化５３０】

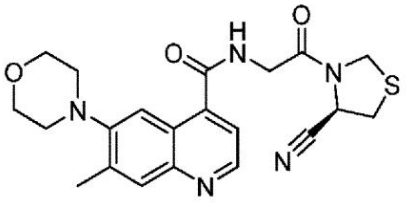


ＤＩＰＥＡ（０．２０５ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の８－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸中間体２５（１６０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１５１ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２２３ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）に２０℃で加えた。得られた混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）、水（１５ｍＬ）、及び飽和塩水（２０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：１２～３５％）により精製して、赤色固体として標題の化合物（５０ｍｇ、２０％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１６００；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１７（ｔ，１Ｈ），８．８１（ｄ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．６８－７．６２（ｍ，２Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．４２－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｔ，４Ｈ），３．４６－３．３２（ｍ，溶媒との重複），２．７３（ｓ，３Ｈ）．

【０７９６】

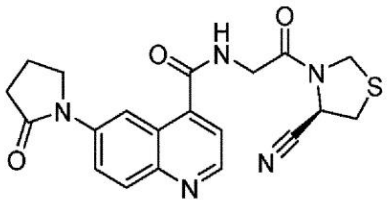
実施例１０：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－７－メチル－６－モルホリノ－キノリン－４－カルボキサミド

【化５３１】



ＤＩＰＥＡ（０．３１ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の７－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸中間体３０（１６０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１５１ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）及びＴ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中の５０％溶液、７１２ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）にN_2（ｇ）下にて２０℃で加えた。得られた混合物を２０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）中で溶解させ、飽和塩水（２５ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：１２～３５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（５０ｍｇ、２０％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５８２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０５（ｔ，１Ｈ），８．８０（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，１Ｈ），５．３５（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３２（ｔ，２Ｈ），３．７９（ｔ，４Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，溶媒との重複），３．１０－２．９０（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．

４６（ｍ，溶媒との重複）．
【０７９７】
実施例１１：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキソピロリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド
【化５３２】



ＤＩＰＥＡ（１．８ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３２（２２４ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２１４ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３９５ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（４９４ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２９℃で加えた、得られた溶液を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、４０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）の混合物中で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５×７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：１５～３０％）により精製して、白色固体として標題の化合物（９０ｍｇ、４３％）を得た；Ｃ$_{20}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４１０．１２８２、実測値：４１０．１２８８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．１０（ｔ，１Ｈ），８．９０（ｄ，１Ｈ），８．５５（ｄｄ，１Ｈ），８．３１－８．１６（ｍ，１Ｈ），８．０７（ｄ，１Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ），５．４３－５．２４（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｍ，１Ｈ），４．７７（ｄ，１Ｈ），４．５０－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．２０（ｍ，溶媒との重複）２．５７（ｔ，２Ｈ），２．２２－２．０２（ｍ，２Ｈ）．
【０７９８】
実施例１２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド
【化５３３】



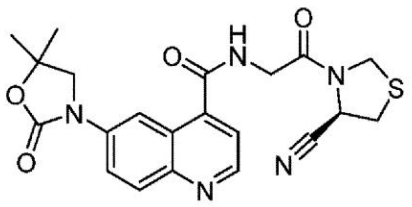
ＤＩＰＥＡ（０．２２ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（３，３－ジメチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３４（１２０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１０８ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びＴ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中の５０％溶液、１．０７ｇ、１．６９ｍｍｏｌ）の混合物にＮ$_2$（ｇ）下にて２０℃で加えた。得られた混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）及び飽和塩水（２０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得

た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：２５～４０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１００ｍｇ、５４％）を得た；$C_{22}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３８．１５９４、実測値：４３８．１６１６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．９３－８．８５（ｍ，１Ｈ），８．６６－８．５９（ｍ，１Ｈ），８．４５（ｄ，１Ｈ），８．１０（ｄ，１Ｈ），７．６８（ｄ，１Ｈ），５．３５（ｄｄ，１Ｈ），４．９５－４．８３（ｍ，溶媒との重複），４．７９（ｄ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），４．１７－４．００（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．１２（ｔ，２Ｈ），１．２７（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｓ，３Ｈ）．

【０７９９】

実施例１３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，５－ジメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５３４】

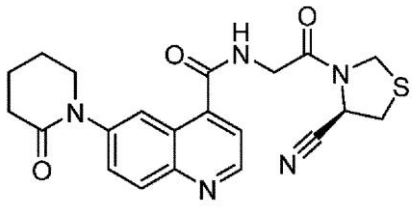


ＤＩＰＥＡ（０．３７ｍＬ、２．１０ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）及びＭｅＣＮ（８ｍＬ）中の６－（５，５－ジメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３６（２００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１７９ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びＴ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中の５０％溶液、１．７８ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）の混合物に大気下にて２０℃で加えた。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）及び飽和塩水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｂ（勾配：２０～４０％）により精製して、白色固体として標題の化合物（７０ｍｇ、２３％）を得た；$C_{21}H_{22}N_5O_4S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４０．１３８８、実測値：４４０．１３８０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１２（ｔ，１Ｈ），８．９０（ｄ，１Ｈ），８．５７（ｄｄ，１Ｈ），８．２１（ｄ，１Ｈ），８．１０（ｄ，１Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３７－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．１０－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．３３（ｍ，溶媒との重複），１．５５（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｓ，３Ｈ）．

【０８００】

実施例１４：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキソピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド

【化５３５】



ＤＩＰＥＡ（２３０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－（２－オキ

ソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３８（１２０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１５２ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）及びＴ３Ｐ（１．１３ｍＬ、ＥｔＯＡｃ中の５０％）の撹拌混合物に加えた。得られた溶液を２５℃で６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１９：１）により精製した後、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｂ、（勾配１３～３３％）によるさらなる精製によって、白色固体として標題の化合物（４８ｍｇ、２６％）を得た；$C_{21}H_{22}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２４．１４３８、実測値：４２４．１４４４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１２（ｔ，１Ｈ），８．９５（ｄ，１Ｈ），８．２８（ｄ，１Ｈ），８．０２（ｄ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，１Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），３．８５－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．４６－２．３５（ｍ，溶媒との重複），２．００－１．７８（ｍ，４Ｈ）．

【０８０１】

実施例１５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５３６】

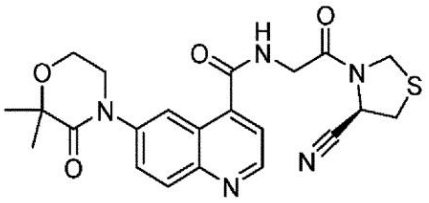


ＤＩＰＥＡ（１０４ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の６－（３，３－ジメチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４０（６０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（６９ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及びＴ３Ｐ（０．５１ｍＬ、ＥｔＯＡｃ中の５０％）の混合物に加えた。得られた溶液を２５℃で６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１８：１）により精製した後、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｂ、（勾配２２～４２％）によるさらなる精製によって、白色固体として標題の化合物（２５ｍｇ、２８％）を得た；$C_{23}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４５２．１７５０、実測値：４５２．１７５２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１２（ｔ，１Ｈ），８．９４（ｄ，１Ｈ），８．２９（ｄ，１Ｈ），８．０１（ｄ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，１Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），３．７７（ｔ，２Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．０４－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ）．

【０８０２】

実施例１６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチル－３－オキソモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化５３７】



ＤＩＰＥＡ（０．８８ｍＬ、５．１ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の６－（２，２－ジメチル－３－オキソモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体４２（３０４ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２６０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１．１５ｇ、３．０４ｍｍｏｌ）の混合物に２０℃で加えた。得られた混合物を２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を、飽和$NaHCO_3$で希釈した。相を分離し、水層をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１７：１）により精製した後、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配１７～２７％）によるさらなる精製によって、白色固体として標題の化合物（２００ｍｇ、４４％）を得た；$C_{22}H_{24}N_5O_4S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４５４．１５４４、実測値：４５４．１５４２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１６（ｔ，１Ｈ），８．９９（ｄ，１Ｈ），８．４２（ｄ，１Ｈ），８．０８（ｄ　１Ｈ），７．８６（ｄｄ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），５．４５－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３４（ｄ，２Ｈ），４．１１－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．３５（ｍ，溶媒との重複），１．４７（ｓ，６Ｈ）．

【０８０３】

実施例１７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５３８】

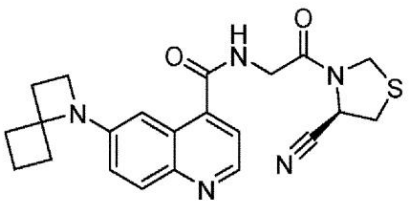


ＤＩＰＥＡ（２８９ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４４（１００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９６ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２８３ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応物を、大気の雰囲気下にて２５℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配２０～４０％）により精製して、赤色固体として標題の化合物（４４ｍｇ、２８％）を得た；$C_{22}H_{24}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４２２．１６４６、実測値：４２２．１６５０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２０－９．０５（ｍ，１Ｈ），８．７５（ｄ，１Ｈ），７．９６（ｄ，１Ｈ），７．６１（ｄ，１Ｈ），７．３０－７．１５（ｍ，２Ｈ），５．４０－５．３０（ｍ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ），４．７３（ｄ，１Ｈ），４．３４（ｄ，２Ｈ），３．９９（ｓ，４Ｈ），３．４８－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｔ，４Ｈ），

１．９５－１．７５（ｍ，２Ｈ）．
【０８０４】
実施例１８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチル－１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド
【化５３９】



ＤＩＰＥＡ（０．５０ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（３，３－ジメチル－１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４６（１７０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１７８ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２１８ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１７５ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応物を５０℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配１５～２５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１６０ｍｇ、６２％）を得た；$C_{23}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４５２．１７５０、実測値：４５２．１７４８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．９５（ｔ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．３８（ｄ，１Ｈ），７．２８（ｄ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，１Ｈ），５．３５－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．３５－４．２０（ｍ，４Ｈ），４．１６（ｓ，２Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｓ，６Ｈ）．
【０８０５】
実施例１９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－アザスピロ［３．３］ヘプタン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド
【化５４０】



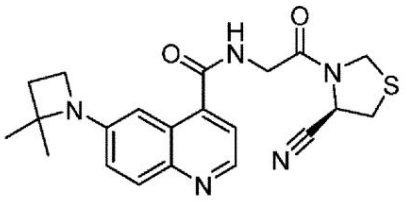
ＤＩＰＥＡ（０．６５ｍＬ、３．７ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）及びＭｅＣＮ（６ｍＬ）中の６－（１－アザスピロ［３．３］ヘプタン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４８（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２３２ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２８６ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（２２８ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を４５℃で５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃ中で溶解させ、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｂ、（勾配：２８～４８％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２２０ｍｇ、７０％）を得た；$C_{22}H_{24}N_5O_2S$に関す

るＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値：４２２．１６４６、実測値：４２２．１６２６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．５５（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，１Ｈ），７．２８（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．６３（ｍ，２Ｈ），４．３７（ｄ，２Ｈ），３．８７（ｔ，２Ｈ），３．５１－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｔ，２Ｈ），２．１７－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．７０（ｍ，２Ｈ）．

【０８０６】

実施例２０：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５４１】

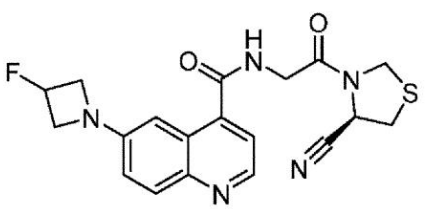


ＴＥＡ（０．６２ｍＬ、４．５ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１３ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１３ｍＬ）中の６－（２，２－ジメチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体５０（１１４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１８５ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３４１ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（４２６ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に１０℃で加えた、得られた懸濁液を１０℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、$NaHCO_3$（５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の溶液の混合物で溶解させた。水層をＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（２×５０ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｂ、（勾配：３４～４８％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（８２ｍｇ、４５％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値：４１０．１６４６、実測値：４１０．１６４０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．００－８．８９（ｍ，１Ｈ），８．５８（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，１Ｈ），７．０９（ｄ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，２Ｈ），３．７５（ｔ，２Ｈ），３．３５（ｍ，溶媒との重複），２．１８－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｓ，３Ｈ）．

【０８０７】

実施例２１：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５４２】



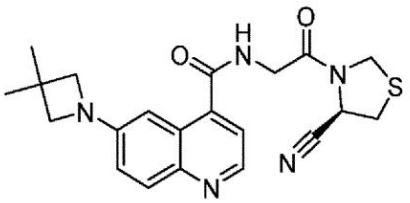
ＤＩＰＥＡ（０．５３ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の６－（３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体５２（１５０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カ

ルボニトリル塩酸塩中間体４（２５３ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２３４ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１８７ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を室温で１０時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃ中で溶解させ、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：１７～２９％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１１０ｍｇ、４５％）を得た；$C_{19}H_{19}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４００．１２３８、実測値：４００．１２４６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．６０（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ），７．３２（ｄ，１Ｈ），７．１８（ｄｄ，１Ｈ），５．６４－５．３２（ｍ，２Ｈ），４．８３－４．６９（ｍ，溶媒との重複），４．５０－４．２５（ｍ，４Ｈ），４．２０－４．００（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．３４（ｍ，溶媒との重複）．

【０８０８】

実施例２２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５４３】



ＤＩＰＥＡ（０．５８ｍＬ、３．３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の６－（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体５４（１７０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３４４ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２５４ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（２０３ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。混合物を室温で２０時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃ中で溶解させ、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：１９～３０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（９０ｍｇ、３３％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４１０．１６４６、実測値：４１０．１６４２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．５４（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．４８（ｄ，１Ｈ），７．２１－７．０７（ｍ，２Ｈ），５．４０－５．２８（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．５９（ｍ，２Ｈ），４．３８（ｄ，２Ｈ），３．７４（ｓ，４Ｈ），３．５３－３．３５（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｓ，６Ｈ）．

【０８０９】

実施例２３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５４４】



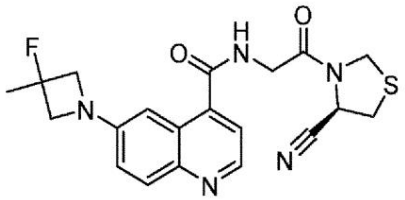
ＤＩＰＥＡ（１．３８ｍＬ、７．８７ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の６－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボ

ン酸中間体５６（１０４ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１２３ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（６０３ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（７５５ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）に１０℃で加えた。得られた溶液を、$Ｎ_2$（ｇ）下にて１０℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を飽和$ＮａＨＣＯ_3$（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、飽和塩水（５×２００ｍＬ）で洗浄した。有機層を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配：１８～４５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１１６ｍｇ、７０％）を得た；$Ｃ_{19}Ｈ_{18}Ｆ_2Ｎ_5Ｏ_2Ｓ$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４１８．１１４４、実測値：４１８．１１５８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．０５－８．９５（ｍ，１Ｈ），８．７２（ｄ，１Ｈ），７．９６（ｄ，１Ｈ），７．５５　－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄｄ，１Ｈ），５．４５－５．３０（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．４４（ｔ，４Ｈ），４．３２（ｄ，２Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，溶媒との重複）．

【０８１０】

実施例２４：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５４５】

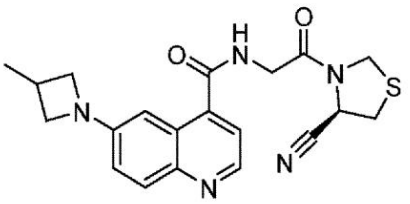


ＤＩＰＥＡ（０．４３ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（６ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）中の６－（３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体５８（６５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１０３ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びＴＢＴＵ（２８２ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）に１０℃で加えた。得られた溶液を、$Ｎ_2$（ｇ）下にて４０℃で４時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物を飽和$ＮａＨＣＯ_3$（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、飽和塩水（５×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｄ、（勾配：２０～４５％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（５７ｍｇ、５６％）を得た；$Ｃ_{20}Ｈ_{21}ＦＮ_5Ｏ_2Ｓ$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４１４．１３９４、実測値：４１４．１３９４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．０５－８．９６（ｍ，１Ｈ），８．６６（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），７．３１（ｄ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，１Ｈ），５．４０－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），４．２０－４．００（ｍ，４Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，溶媒との重複），１．６６（ｄ，３Ｈ）．

【０８１１】

実施例２５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メチルアゼチジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド

【化５４６】

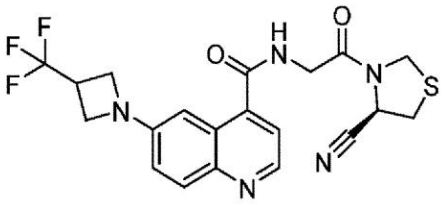


ＴＥＡ（０．８３ｇ、８．３ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（２．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２．５ｍＬ）中の６－（３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体６０（２００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１４１ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（３１７ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（２５３ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和塩水（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：１５～３０％）により精製して、赤色固体として標題の化合物（１９０ｍｇ、５８％）を得た；$C_{20}H_{22}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：３９６．１４８８、実測値：３９６．１４９０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．６９（ｄ，１Ｈ），７．９９（ｄ，１Ｈ），７．８０（ｄ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，１Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，１Ｈ），５．４０－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．６５（ｍ，溶媒との重複），４．４４（ｓ，２Ｈ），４．３５－４．１８（ｍ，３Ｈ），３．７７－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｍ，溶媒との重複），３．００－２．８５（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｄ，３Ｈ）．

【０８１２】

実施例２６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（トリフルオロメチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５４７】

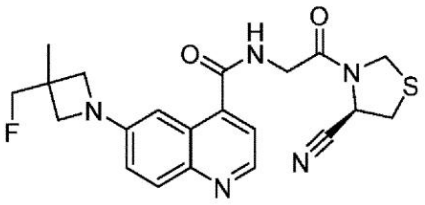


ＤＩＰＥＡ（０．５９ｍＬ、３．４ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の６－（３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体６２（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１１６ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２６１ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた混合物を２５℃で４時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：１９～３０％）により精製して、赤色固体として標題の化合物（６０ｍｇ、４０％）を得た；$C_{20}H_{19}F_3N_3O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４５０．１２０６、実測値：４５０．１１９４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．７９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），７．６０－７．４０（ｍ，２Ｈ），５．４５－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．７９（ｄ，溶媒との重複），４．５２－４．３５（ｍ，４Ｈ），４．２８－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，２Ｈ）．

【０８１３】

実施例２７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（フルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５４８】

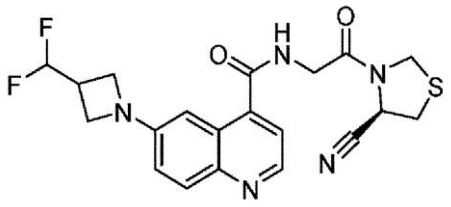


ＤＩＰＥＡ（０．２５ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中の６－（３－（フルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体６４（２６８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１１８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１９２ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（３３３ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）の混合物に１３℃で加えた。得られた溶液を、N_2（ｇ）下にて１３℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を飽和$NaHCO_3$（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：１７～３０％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（６６ｍｇ、５４％）を得た；$C_{21}H_{23}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２８．１５５０、実測値：４２８．１５３８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．９４（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，１Ｈ），５．４０－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．５０（ｄ，２Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），３．８８（ｄ，２Ｈ），３．６８（ｄｄ，２Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，溶媒との重複），１．３５（ｓ，３Ｈ）．

【０８１４】

実施例２８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ジフルオロメチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５４９】



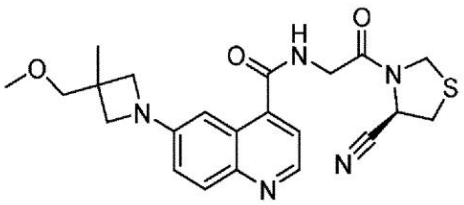
ＤＩＰＥＡ（０．１９ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を、N_2（ｇ）下にて２０℃でＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（３－（ジフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体６６（１２０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（９９ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１２４ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）、塩水（５０ｍＬ）、及び水（５０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配１２～２３％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（７１ｍｇ、３８％）を得た；$C_{20}H_{20}F_2$

N_5O_2Sに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４３２．１３００、実測値：４３２．１２９２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９７（ｔ，１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），７．２２（ｄ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，１Ｈ），６．３９（ｔｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），４．１５－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．９５－　３．８５（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３０（ｍ，溶媒との重複）．

【０８１５】

実施例２９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（メトキシメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５５０】

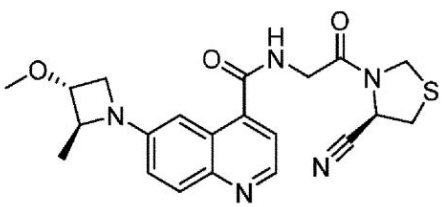


ＤＩＰＥＡ（０．１６ｍＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中の６－（３－（メトキシメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体６８（６５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１２９ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。ＤＣＭ（１０ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$（ａｑ、７ｍＬ）を反応混合物に加え、混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過した。相分離器をＤＣＭで洗浄し、合わせた有機層を蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｄ、（勾配２～９４％）により精製して、標題の化合物（３８ｍｇ、３８％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７４８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９３（ｔ，１Ｈ），８．６０（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），７．１２（ｄ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，２Ｈ），３．８０（ｄｄ，２Ｈ），３．６０（ｄｄ，２Ｈ），３．３２－３．４１（ｍ，溶媒との重複），３．３１（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，３Ｈ）．

【０８１６】

実施例３０：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５５１】



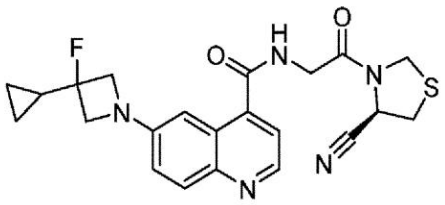
ＤＩＰＥＡ（０．５１ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の６－（（２Ｓ，３Ｒ）－３－メトキシ－２－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体７０（１６０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－

グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１８３ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２２５ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１８０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を５０℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配１３～２３％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２２０ｍｇ、８８％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５７６；^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０１－８．９１（ｍ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．３８（ｄ，１Ｈ），７．２９（ｄ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３５－４．２０（ｍ，３Ｈ），４．１０－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．２９（ｍ，溶媒との重複），３．２７（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｄ，３Ｈ）．

【０８１７】

実施例３１：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－シクロプロピル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５５２】

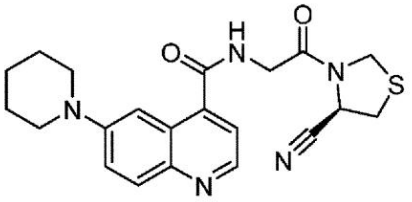


ＤＩＰＥＡ（０．１５ｍＬ、０．８７ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）及びＭｅＣＮ（８ｍＬ）中の６－（３－シクロプロピル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体７２（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（７３ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（７１ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の混合物にN_2（ｇ）下にて２０℃で加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、塩水（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配１２～２３％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（６８ｍｇ、３４％）を得た；$C_{22}H_{23}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１５５０、実測値：４４０．１５４６；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１１（ｔ，１Ｈ），８．７８（ｄ，１Ｈ），７．９９（ｄ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．４１－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．１０－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．３２（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．３５（ｍ，１Ｈ），０．６７－０．６１（２Ｈ，ｍ），０．４９（ｄ，２Ｈ），

【０８１８】

実施例３２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５５３】

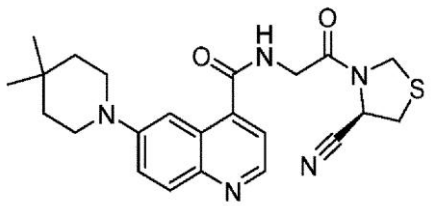


ＴＥＡ（０．８１ｍＬ、５．９ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）中の６－（ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体７４（６０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１９４ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）及びＴ３Ｐ（０．５７ｍＬ、ＥｔＯＡｃ中の５０％）の混合物に$Ｎ_2$（ｇ）下にて１５℃でゆっくりと加えた。得られた混合物を、$Ｎ_2$（ｇ）下にて１５℃で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を、塩水（３×１０ｍＬ）及び水（２×１０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：１５～３０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１２ｍｇ、１２％）を得た；$Ｃ_{21}Ｈ_{24}Ｎ_5Ｏ_2Ｓ$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４１０．１６４６、実測値：４１０．１６４８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１０－８．９０（ｍ，１Ｈ），８．６６（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．７２－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．５０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３６－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３４（ｍ，溶媒との重複），１．７５－１．５０（ｍ，６Ｈ）．

【０８１９】

実施例３３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５５４】

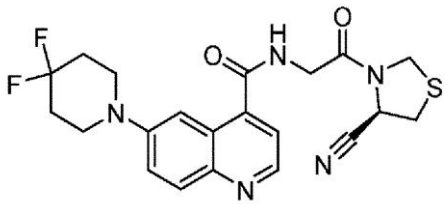


ＴＥＡ（０．３４ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体７６（７０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１０２ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１４２ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１１３ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の混合物に$Ｎ_2$（ｇ）下にて１０℃で加えた。得られた懸濁液を１０℃で一晩撹拌した。反応混合物を飽和$ＮａＨＣＯ_3$（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（３×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配１０～２５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１２ｍｇ、１１％）を得た；$Ｃ_{23}Ｈ_{28}Ｎ_5Ｏ_2Ｓ$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４３８．１９５８、実測値：４３８．１９４６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　８．９７（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８４（ｄ，１Ｈ），７．７４－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．２７（ｄ，２Ｈ），３．３７－３．３２（ｍ，溶媒との重複），１．６５－１．３５（ｍ，４Ｈ），０．９６（ｓ，６Ｈ）．

【０８２０】
実施例３４：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロ－４－メチル－ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド
【化５５５】



ＤＩＰＥＡ（０．３０ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－（４－フルオロ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体７８（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（７２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１９８ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の混合物にN_2（ｇ）下にて１０℃で加えた。得られた混合物を１０℃で一晩撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配１０～２５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１３ｍｇ、１７％）を得た；$C_{22}H_{25}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４２．１７０８、実測値：４４２．１７２６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０５－８．９１（ｍ，１Ｈ），８．６５（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．７４－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．３２－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５５　－３．０７（ｍ，溶媒との重複），１．９４－１．６２（ｍ，４Ｈ），１．３５（ｄ，３Ｈ）．
【０８２１】
実施例３５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド
【化５５６】



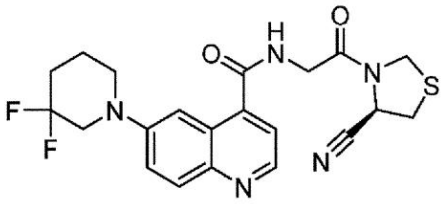
ＤＩＰＥＡ（０．８４ｍＬ、４．８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（８ｍＬ）中の６－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体８０（１４０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及びＴ３Ｐ（０．９１ｍＬ、ＥｔＯＡｃ中の５０％）に２０℃で加えた。得られた混合物を５０℃で３５時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配２５～５５％）により精製して、淡黄色固体として標題の化合物（２８ｍｇ、１３％）を得た；$C_{21}H_{22}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４６．１４５６、実測値：４４６．１４５２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０１（ｔ，１Ｈ），８．６８（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，１

Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．３７－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．４０－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，溶媒との重複），２．１６－１．９４（ｍ，４Ｈ）．

【０８２２】

実施例３６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５５７】

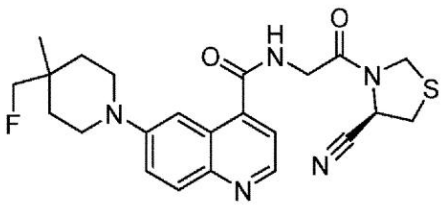


ＴＥＡ（１．０５ｍＬ、７．５３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体８２（１１０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（７８２ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）及びＴ３Ｐ（２．４ｍＬ、ＥｔＯＡｃ中の５０％）にN_2（ｇ）下にて１０℃で加えた。得られた混合物を、N_2（ｇ）下にて１０℃で一晩撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４×２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（５×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配１０～２５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２８ｍｇ、１７％）を得た；$C_{21}H_{22}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４６．１４５６、実測値：４４６．１４６０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１０－８．９０（ｍ，１Ｈ），８．７０（ｄ，１Ｈ），８．１９－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），５．３６－５．２６（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），３．７０（ｔ，２Ｈ），３．５５－３．３０（ｍ，溶媒との重複），２．１８－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．８０（ｍ，２Ｈ）．

【０８２３】

実施例３７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－（フルオロメチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５５８】



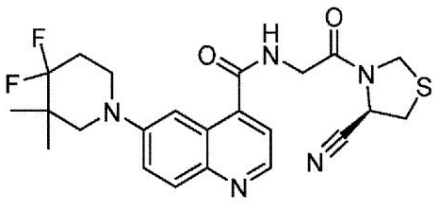
ＴＥＡ（１．１０ｍＬ、７．８７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－（４－（フルオロメチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体８４（１１９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３２７ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５３２ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（７５５ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）にN_2（ｇ）下にて１０℃で加えた。得られた懸濁液を、N_2（ｇ）下にて１０℃で一晩撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（５×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。

粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配１０～２５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１６ｍｇ、９％）を得た；$C_{23}H_{27}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４５６．１８６４、実測値：４５６．１８５０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９７（ｔ，１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），７．９３－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，１Ｈ），５．８２－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３５－４．０７（ｍ，４Ｈ），３．７０－３．００（ｍ，溶媒との重複），１．７５－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．０１（ｄ，３Ｈ）．

【０８２４】

実施例３８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，４－ジフルオロ－３，３－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５５９】

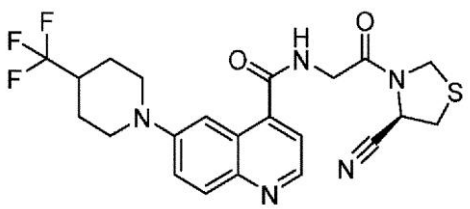


ＤＩＰＥＡ（０．２２ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の６－（４，４－ジフルオロ－３，３－ジメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体８６（２００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１９４ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２３７ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）にN_2（ｇ）下にて１５℃で加えた。得られた混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物をシリカに通して濾過した。濾液を濃縮し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）中で再溶解させ、塩水（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配３０～４０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（７５ｍｇ、２５％）を得た；$C_{23}H_{26}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４７４．１７７０、実測値：４７４．１７６０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０３（ｔ，１Ｈ），８．６８（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．８０（ｄ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．３７－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），３．６２－３．３５（ｍ，溶媒との重複），２．２８－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．１２（ｓ，６Ｈ）．

【０８２５】

実施例３９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－（トリフルオロメチル）－ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５６０】



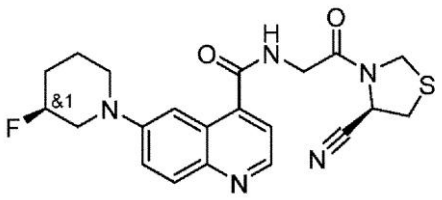
ＤＩＰＥＡ（０．８３ｍＬ、４．８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－（４－（ト

リフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体８８（１５４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１９７ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）及びＴＢＴＵ（５４０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）にN_2（ｇ）下にて１０℃で加えた。得られた溶液を、N_2（ｇ）下にて１０℃で一晩撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）により精製し、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｄ、（勾配１０～４０％）によりさらに精製して、橙色固体として標題の化合物（２７ｍｇ、１２％）を得た；$C_{22}H_{23}F_3N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４７８．１５１８、実測値：４７８．１５１４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０５（ｔ，１Ｈ），８．７２（ｄ，１Ｈ），７．９２（ｄ，１Ｈ），７．８１－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｄ，２Ｈ），３．７０－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．９１（ｔ，２Ｈ），１．９４（ｄ，２Ｈ），１．７０－１．４５（ｍ，２Ｈ）．

【０８２６】

実施例４０　Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（ＲＳ）－３－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５６１】

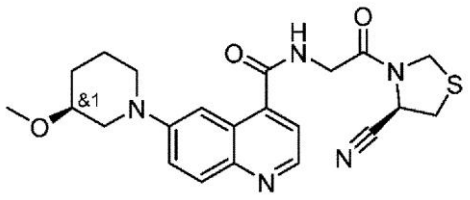


ＴＥＡ（０．５１ｍＬ、３．７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の６－（３－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体９０（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１２５ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２７９ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ（３４９ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）の混合物に室温で加えた。混合物を、N_2（ｇ）下にて室温で１５時間撹拌した。反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１２：１）により精製した後、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配１４～２５％）による精製によって、黄色固体として標題の化合物（２８ｍｇ、１８％）を得た；$C_{21}H_{23}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４２８．１５５０、実測値：４２８．１５１４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９９（ｔ，１Ｈ），８．６６（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．７５－７．５５（ｍ，２Ｈ，），７．３９（ｄ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），５．００－４．５０（ｍ，３Ｈ），４．３０（ｄ，１Ｈ），３．６６－３．２０（ｍ，溶媒との重複），２．０６－１．４７（４Ｈ，ｍ）．

【０８２７】

実施例４１：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（ＲＳ）－３－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５６２】

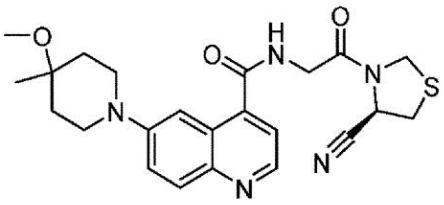


ＤＩＰＥＡ（０．７３ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の６－（３－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体９２（１２０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１４４ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４７８ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の混合物に室温で加えた。混合物を、$Ｎ_2$（ｇ）下にて室温で１５時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、黄色油を得て、これを分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）により精製し、続いて分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配５７～６７％）によりさらに精製して、黄色固体として標題の化合物（１１ｍｇ、６％）を得た；$Ｃ_{22}Ｈ_{26}Ｎ_5Ｏ_3Ｓ$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７２２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１０－８．９０（ｍ，１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．７７－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，２Ｈ），３．８５－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．３３（ｍ，溶媒との重複），３．１０－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．７２（２Ｈ，ｄ），１．６５－１．３０（ｍ，２Ｈ）．

【０８２８】

実施例４２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－メトキシ－４－メチル－ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５６３】



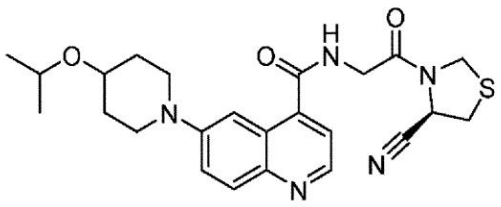
ＤＩＰＥＡ（０．２２ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（４－メトキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体９４（７５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１０４ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１０１ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１４４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２５℃で加えた。得られた溶液を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、飽和$ＮａＨＣＯ_3$（ａｑ、２５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の混合物中で再溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（３×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配１６～２６％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（７０ｍｇ、６１％）を得た；$Ｃ_{23}Ｈ_{28}Ｎ_5Ｏ_3Ｓ$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４５４．１９０８、実測値：４５４．１９１８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　８．９９（ｔ，

１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），７．７５－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．３２－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．３３（ｍ，溶媒との重複），３．２５－３．１３（ｍ，溶媒との重複），１．９０－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．１２（ｓ，３Ｈ）．

【０８２９】

実施例４３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－イソプロポキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５６４】

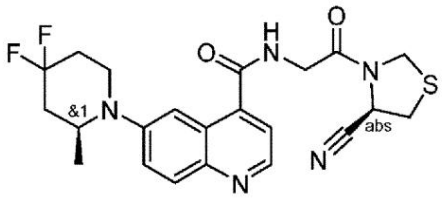


ＤＩＰＥＡ（０．１７ｍＬ、０．９５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（４－イソプロポキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体９６（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（９１ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（７３ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配２０～３０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１０５ｍｇ、７１％）を得た；$C_{24}H_{30}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４６８．２０６４、実測値：４６８．２０６２；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．６２（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，１Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），５．４３－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．６５（ｍ，溶媒との重複），４．３８（ｓ，２Ｈ），３．９３－３．７５（ｍ，３Ｈ），３．７４－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．１３－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．１６（ｄ，６Ｈ）．

【０８３０】

実施例４４：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（ＲＳ）－４，４－ジフルオロ－２－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５６５】



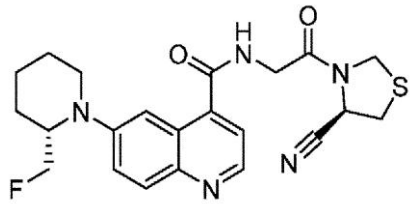
ＤＩＰＥＡ（０．４３ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）及びＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の６－（４，４－ジフルオロ－２－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体９８（１５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１５３ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１４１ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１１２ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応物を４０℃で４時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を

ＥｔＯＡｃ中で再溶解させ、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配２２～３３％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１２０ｍｇ、５３％）を得た；$C_{22}H_{24}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４６０．１６１４、実測値：４６０．１６０８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．６８（ｄ，１Ｈ），７．９６（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，１Ｈ），５．３８－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．７３（ｍ，溶媒との重複），４．５９－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３３（ｍ，溶媒との重複），２．３８－１．９６（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｔｄ，３Ｈ）．

【０８３１】

実施例４５：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（フルオロメチル）－ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５６６】

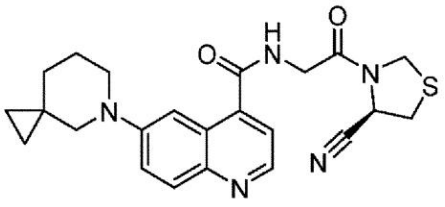


ＤＩＰＥＡ（０．２７ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）及びＭｅＣＮ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（２－（フルオロメチル）ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１００（９０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９７ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（９０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（７２ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を４０℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配１７～２７％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（４５ｍｇ、３３％）を得た；$C_{22}H_{25}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４２．１７０８、実測値：４４２．１７０８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．５９（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．７５－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．６５（ｍ，溶媒との重複），４．５８－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．３７（ｓ，２Ｈ），３．８６－３，６６（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．３４（ｍ，溶媒との重複），３．２５－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．６０（ｍ，６Ｈ）．

【０８３２】

実施例４６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５６７】



ＤＩＰＥＡ（０．５４ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１０２（１０７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１２９ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びＴＢＴＵ（３５４ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に９℃で加えた。得られた溶液を、９℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、飽和$NaHCO_3$（ａｑ、６０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）の混合物中で溶解させた。水層をＥｔＯＡｃ（４×７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×５０ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配１６～２６％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（４５ｍｇ、３２％）を得た；$C_{23}H_{26}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３６．１８０２、実測値：４３６．１７８４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９９（ｔ，１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），７．７０－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３７－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．２０（ｍ，溶媒との重複），３．１６（ｓ，２Ｈ），１．８９－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．３５（ｍ，２Ｈ），０．６３－０．３９（ｍ，２Ｈ），０．３８－０．２０（ｍ，２Ｈ）．

【０８３３】

実施例４７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５６８】

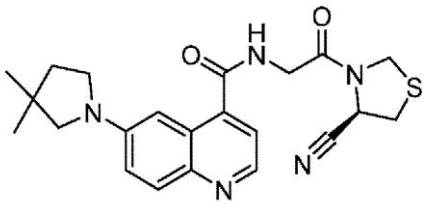


ＤＩＰＥＡ（０．６３ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）及びＭｅＣＮ（６ｍＬ）中の６－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１０４（２００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシル－チアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２９９ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２７６ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１９４ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。２５℃で１０時間の反応。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、水（３×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配１７～２９％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１２０ｍｇ、３８％）を得た；$C_{20}H_{20}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３２．１３００、実測値：４３２．１３１０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９７（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．９３（ｄ，１Ｈ），７．４３－７．３０（ｍ，３Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ２Ｈ），３．８５（ｔ，２Ｈ），３．６３（ｔ，２Ｈ），３．４４－３．３２（ｍ，溶媒との重複），２．７０－２．５０（ｍ，溶媒との重複）．

【０８３４】

実施例４８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５６９】



ＴＥＡ（２．０７ｍＬ、１４．８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（７ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（７ｍＬ）中の６－（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１０６（３４７ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３８５ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５６８ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（７１１ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に７℃で加えた。得られた懸濁液を７℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃ中で懸濁させ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）の溶液で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×２０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐにより精製して、橙色固体として標題の化合物（１７４ｍｇ、５５％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４２４．１８０２、実測値：４２４．１８０６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９１（ｔ，１Ｈ），８．５３（ｄ，１Ｈ），７．８４（ｄ，１Ｈ），７．３４（ｄ，１Ｈ），７．２９－７．１５（ｍ，２Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．２７（ｄ，２Ｈ），３．５１－３．３３（ｍ，溶媒との重複），３．１５（ｓ，２Ｈ），１．８０（ｔ，２Ｈ），１．１４（ｓ，３Ｈ），１．１３（ｓ，Ｈ）．

【０８３５】

実施例４９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５７０】



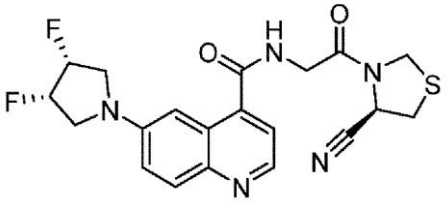
ＤＩＰＥＡ（２．１２ｍＬ、１２．２ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）及びＭｅＣＮ（８ｍＬ）中の６－（５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１０８（３４６ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシル－チアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２５３ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４６５ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（５８３ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ）の混合物に５℃で加えた。得られた溶液を、５℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、８０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の混合物中で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×２５ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐにより精製して、橙色固体として標題の化合物（１２０ｍｇ、４７％）を得た；$C_{22}H_{24}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４２２．１６４６、実測値：４２２．１６５４：；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９１（ｔ，１Ｈ），８．５４（ｄ，１Ｈ），７．８５（

ｄ，１Ｈ），７．３４（ｄ，１Ｈ），７．３０－７．１４（ｍ，２Ｈ），５．２９（ｄｄ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．２７（ｄ，２Ｈ），３．５４（ｔ，２Ｈ），３．４０－３．２５（ｍ，溶媒との重複），１．９４（ｔ，２Ｈ），０．７５－０．５７（ｍ，４Ｈ）．

【０８３６】

実施例５０：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５７１】

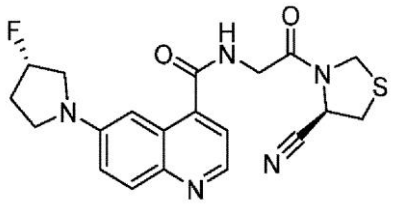


ＴＥＡ（１．８６ｍＬ、１３．４ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（９ｍＬ）及びＭｅＣＮ（９ｍＬ）中の６－（（３Ｓ，４Ｒ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１１０（３３５ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３４７ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５１１ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（６４０ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に５℃で加えた。得られた懸濁液を５℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）中で懸濁させ、ＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×２５ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐにより精製して、黄色固体として標題の化合物（１２８ｍｇ、４４％）を得た；Ｃ$_{20}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_5$Ｏ$_2$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３２．１３００、実測値：４３２．１２９４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．０６－８．８９（ｍ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．９３（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），７．３８－７．３０（ｍ，２Ｈ），５．６５－５．２５（ｍ，３Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３４－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３４（ｍ，溶媒との重複）．

【０８３７】

実施例５１：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５７２】



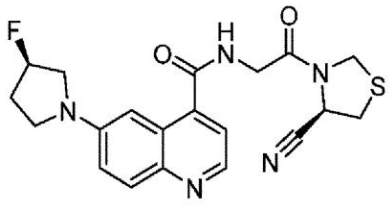
ＤＩＰＥＡ（２．６４ｍＬ、１５．１ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（７ｍＬ）及びＭｅＣＮ（７ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（３－フルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１１２（２８２ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３９２ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）及びＴＢＴＵ（８６０ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に６℃で加えた。得られた溶液を、５℃

で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、７０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の混合物中で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×２５ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（４×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐにより精製して、橙色固体として標題の化合物（１２０ｍｇ、３８％）を得た；Ｃ$_{20}$Ｈ$_{21}$ＦＮ$_5$Ｏ$_2$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４１４．１３９４、実測値：４１４．１３８４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９５（ｔ，１Ｈ），８．６０（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．４５－７．３０（ｍ，３Ｈ），５．４９（ｄ，１Ｈ），５．３６－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），３．８０－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．４３－２．０１（ｍ，２Ｈ）．

【０８３８】

実施例５２：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５７３】



ＤＩＰＥＡ（１．３９ｍＬ、７．９６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（７ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（７ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－フルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１１４（２９７ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２４８ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）及びＴＢＴＵ（９０５ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に６℃で加えた。得られた溶液を、６℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（７０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の混合物で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×５０ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（４×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐにより精製して、橙色固体として標題の化合物（１１３ｍｇ、３４％）を得た；Ｃ$_{20}$Ｈ$_{21}$ＦＮ$_5$Ｏ$_2$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４１４．１３９４、実測値：４１４．１４０６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９３（ｔ，１Ｈ），８．５９（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．４８－７．２２（ｍ，３Ｈ），５．４９（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３５－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．３７（ｍ，溶媒との重複），２．３８－２．１７（ｍ，２Ｈ）．

【０８３９】

実施例５３：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５７４】

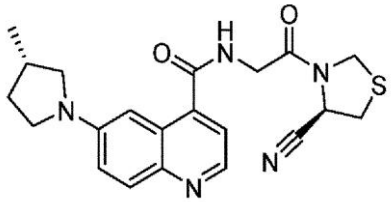


ＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の６－（ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１１６（８５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９４ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（８７ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（６９ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応物を４０℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配２３～３３％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（４０ｍｇ、３０％）を得た；$C_{23}H_{26}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３６．１８０２、実測値：４３６．１８０８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９３（ｔ，１Ｈ），８．５８（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．４０－７．２６（ｍ，３Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３３（ｍ，溶媒との重複），３．１９－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．７７（ｍ，３Ｈ），１．９２－１．４３（ｍ，５Ｈ）．

【０８４０】

実施例５４：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５７５】



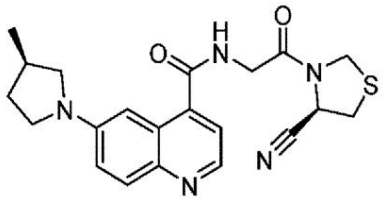
ＤＩＰＥＡ（０．２０ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１１８（１００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２９７ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応物を２５℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、８：１）により精製し、続いて分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配２０～３０％）によりさらに精製して、赤色固体として標題の化合物（５６ｍｇ、３５％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４１０．１６４６、実測値：４１０．１６３４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１２（ｔ，１Ｈ），８．７１（ｄ，１Ｈ），７．９７（ｄ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，１Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．４９－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．３０（ｍ，溶媒との重複），３．０６－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｄ，３

Ｈ）．

【０８４１】

実施例５５：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５７６】



ＤＩＰＥＡ（０．３６ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１２０（１７５ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１７５ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（５１９ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応物を２５℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、８：１）により精製し、続いて分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配１７～３６％）によりさらに精製して、赤色固体として標題の化合物（８０ｍｇ、２９％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４１０．１６４６、実測値：４１０．１６５０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１１（ｔ，１Ｈ），８．７１（ｄ，１Ｈ），７．９７（ｄ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，１Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７３（ｄ，１Ｈ），４．４５－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．３３（ｍ，溶媒との重複），３．０４－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｄ，３Ｈ）．

【０８４２】

実施例５６：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５７７】



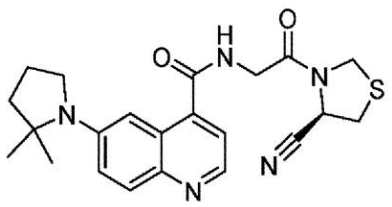
ＤＩＰＥＡ（０．３７ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１２２（１３０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１３１ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１６１ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１２８ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応物を５０℃で４時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃ中で再溶解させ、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配２５～３５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１１０ｍｇ、５７％）を得た；$C_{21}H_{21}F_3N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４６４．１３６２

、実測値：４６４．１３６６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．６１（ｄ，１Ｈ），７．９４（ｄ，１Ｈ），７．７５－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．４０（ｍ，２Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８４－４．６６（ｍ，溶媒との重複），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｈ），３．９１－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．３８－２．０６（ｍ，４Ｈ）．

【０８４３】

実施例５７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５７８】

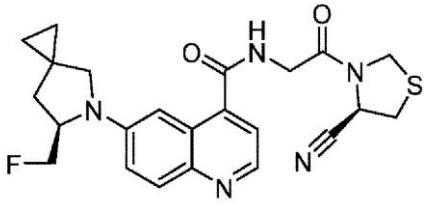


ＤＩＰＥＡ（０．４０ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の６－（２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１２４（１２５ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシル－チアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１４４ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１３３ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１０６ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応物を４０℃で４時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃ中で溶解させ、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配１５～２５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１１０ｍｇ、５６％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値：４２４．１８０２、実測値：４２４．１８１０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．４９（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，１Ｈ），７．４６（ｄ，１Ｈ），７．３６（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．６５（ｍ，溶媒との重複），４．３７（ｓ，２Ｈ），３．５８－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３３（ｍ 溶媒との重複），２．１０－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．５３（ｓ，６Ｈ）．

【０８４４】

実施例５８：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－６－（フルオロメチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５７９】



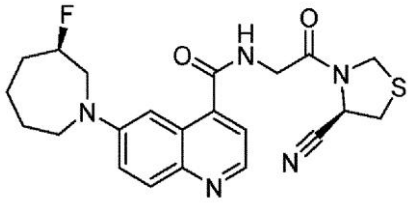
ＤＩＰＥＡ（０．４７ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）及びＭｅＣＮ（６ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（６－（フルオロメチル）－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１２６（１６０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１６６ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２０４ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１６３ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応物を５０℃で５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をＥｔＯＡｃ中で再溶解させ、水で洗浄した。有機層をNa_2

ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配１８～２８％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１４５ｍｇ、６０％）を得た；$C_{23}H_{25}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４５４．１７０８、実測値：４５４．１７１２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９４（ｔ，１Ｈ），８．５７（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．４４－７．３１（ｍ，３Ｈ），５．２７（ｄｄ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．７３－４．１２（ｍ，６Ｈ），３．５１－３．１５（ｍ，溶媒との重複），２．３５（ｄｄ，１Ｈ），１．６４（ｄ，１Ｈ），０．７５－０．５２（ｍ，４Ｈ）．

【０８４５】

実施例５９：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－フルオロアゼパン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５８０】

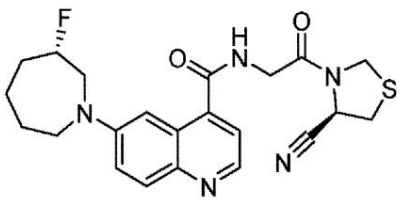


ＴＥＡ（０．５０ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－フルオロアゼパン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１３０（５２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１５０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２７６ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（３４６ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）に１５℃で加えた。得られた溶液を、N_2（ｇ）下にて４０℃で一晩撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（９×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（５×２００ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆにより精製して、橙色固体として標題の化合物（３９ｍｇ、４９％）を得た；$C_{22}H_{25}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４２．１７０８、実測値：４４２．１７０２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０５－８．８０（ｍ，１Ｈ），８．５７（ｄ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），７．５９－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），５．１８－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，２Ｈ），３．９６－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．００－１．５８（ｍ，５Ｈ），１．５２－１．２８（ｍ，１Ｈ）．

【０８４６】

実施例６０：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－フルオロアゼパン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５８１】



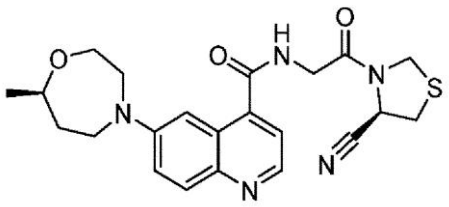
ＴＥＡ（０．６８ｍＬ、４．９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（３－フルオロアゼパン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１３２（７０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間

体４（２０２ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３７２ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（４６５ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）に１３℃で加えた。得られた懸濁液を、$Ｎ_2$（ｇ）下にて３０℃で５時間撹拌した。反応混合物を飽和$ＮａＨＣＯ_3$（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（９×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（５×２００ｍＬ）で洗浄した。有機層を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐにより精製して、橙色固体として標題の化合物（５８ｍｇ、５４％）を得た；$Ｃ_{22}Ｈ_{25}ＦＮ_5Ｏ_2Ｓ$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４２．１７０８、実測値：４４２．１６９８；１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　８．９３（ｔ，１Ｈ），８．５６（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．５８－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，１Ｈ），５．３３－４．８０（ｍ，３Ｈ），４．７６－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．３０（ｍ，溶媒との重複），１．８９－１．３２（ｍ，６Ｈ）．

【０８４７】

実施例６１：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５８２】

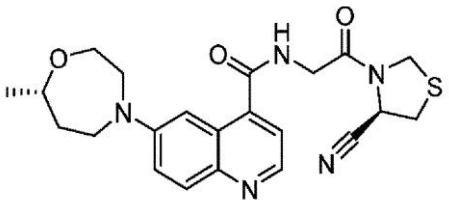


ＤＩＰＥＡ（０．５４ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１３４（２０５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９６ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びＴＢＴＵ（３５０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に４℃で加えた。得られた溶液を、４℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、飽和$ＮａＨＣＯ_3$（７０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の混合物中で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×２５ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。全ての有機層を合わせ、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆにより精製して、黄色固体として標題の化合物（９０ｍｇ、６６％）を得た；$Ｃ_{22}Ｈ_{26}Ｎ_5Ｏ_3Ｓ$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７４６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　８．９６（ｔ，１Ｈ），８．５５（ｄ，１Ｈ），７．８４（ｄ１Ｈ），７．５５－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄ，１Ｈ），５．３９－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．３７－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．１６－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．０５（ｄ，３Ｈ）．

【０８４８】

実施例６２：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５８３】

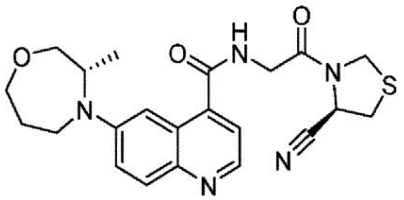


ＤＩＰＥＡ（１．１４ｍＬ、６．５１ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（７－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１３６（３０５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１３５ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２４９ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（３１２ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に６℃で加えた。得られた溶液を、４℃で一晩、続いて４０℃でさらに４時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の混合物中で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（４×２５ｍＬ）で洗浄した。全ての有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆにより精製して、黄色固体として標題の化合物（１００ｍｇ、７０％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７４６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９５（ｔ，１Ｈ），８．５６（ｄ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），７．５９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３３－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．０５　３．８０（ｍ，２Ｈ），３．７８　－３．２３（ｍ，溶媒との重複），２．１７－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．０７（ｄ，３Ｈ）．

【０８４９】

実施例６３：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５８４】



ＤＩＰＥＡ（０．７９ｍＬ、４．５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１３８（６５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９４ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３４８ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（４３５ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）の混合物に１０℃で滴下して加えた。得られた溶液を、N_2（ｇ）下にて１０℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を飽和$NaHCO_3$（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（５×２００ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃにより精製して、橙色固体として標題の化合物（４５ｍｇ、４５％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７４２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ

$_6$）δ　８．９４（ｂｒｓ，０．５Ｈ），８．５２（ｄ，１Ｈ），８．３２（ｂｒｓ，０．５Ｈ），７．８４（ｄ，１Ｈ），７．５４－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．６８（ｄ，１Ｈ），４．３７－４．１０（ｍ，３Ｈ），４．００（ｄｄ，１Ｈ），３．９７－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．６１　－３．３０（ｍ，溶媒との重複），１．９３－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．０７（ｄ，３Ｈ）．

【０８５０】

実施例６４：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５８５】

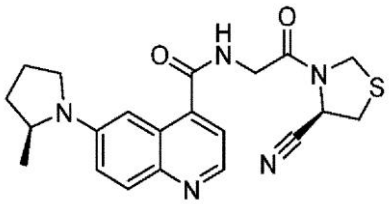


ＤＩＰＥＡ（０．３７ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（２－メチル－１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１４０（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２６６ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を、大気の雰囲気下にて２５℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１９：１）により精製した後、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配１５～２５％）により精製して、赤色固体として標題の化合物（３０ｍｇ、２０％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７２４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１８（ｔ，１Ｈ），８．７４（ｄ，１Ｈ），７．９８（ｄ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，１Ｈ），７．６７－７．５０（ｍ，２Ｈ），５．３８－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３９－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．３１（ｍ，溶媒との重複），３．２９－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．１９－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．２０（ｄ，３Ｈ）．

【０８５１】

実施例６５：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５８６】



ＤＩＰＥＡ（０．４１ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（２－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１２８（１００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシル－チアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１２２ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２９７ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。混合物を２５℃で３時間撹拌した

。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１９：１）により精製し、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配２０～３０％）によりさらに精製して、橙色固体として標題の化合物（３５ｍｇ、２２％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４１０．１６４６、実測値：４１０．１６３６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９３（ｔ，１Ｈ），８．５５（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．３９－７．１８（ｍ，３Ｈ），５．４０－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３７－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．００（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．１８（ｍ，溶媒との重複），２．１６－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．１７（ｄ，３Ｈ）．

【０８５２】

実施例６６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５８７】

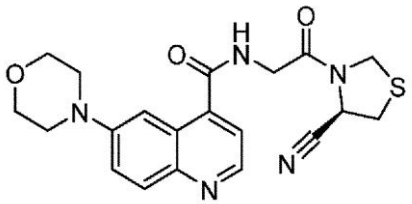


ＨＡＴＵ（１５９ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１．５ｍＬ）の混合物中の粗製物６－（３－メトキシアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１４２（１０２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３０３ｍＬ、１．７４ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（８７ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）で希釈し、８％　$NaHCO_3$（ａｑ、６ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：５～４５％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（０．０７１ｇ、４９％）を得た；$C_{20}H_{22}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４１２．１４３８、実測値：４１２．１４４２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１４（ｔ，１Ｈ）．８．７９（ｄ，１Ｈ），７．９８（ｄ，１Ｈ），７．６５（ｄ，１Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．４２－４．２９（ｍ，３Ｈ），４．２７－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｄｄ，２Ｈ），３．４１（ｄｄ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，１Ｈ），３．２７（ｓ，３Ｈ）．

【０８５３】

実施例６７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノキノリン－４－カルボキサミド

【化５８８】



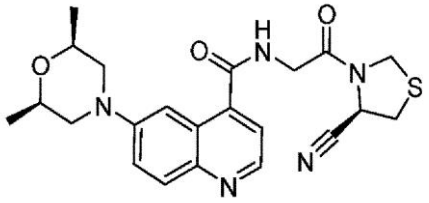
ＤＩＰＥＡ（０．１５ｍＬ、０．８７ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸中間体１４４（７５ｍｇ、０．

２９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１２１ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５３ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（８４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。透明な黄色溶液を得て、これを室温で一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$及び塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｅ、（勾配５～６５％）により精製して、標題の化合物（２６ｍｇ、２１％）を得た；$C_{20}H_{22}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４１２．１４３８、実測値：４１２．１４３７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＣＮ）δ　８．７１（ｄ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，１Ｈ），７．６９（ｄ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，１Ｈ），７．４３（ｄ，１Ｈ），５．２４（ｄｄ，１Ｈ），４．７９－４．６０（ｍ，２Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），３．８８－３．７９（ｍ，４Ｈ），３．３５－３．２８（ｍ，６Ｈ）．

【０８５４】

実施例６８：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化５８９】

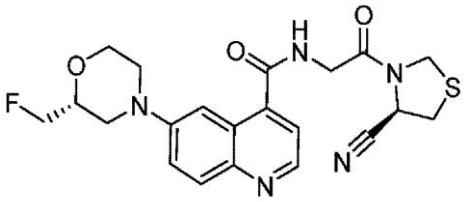


バイアルに、６－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１４９（１２１ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及び９０％　ＴＦＡ（ａｑ、０．５ｍＬ）を充填した。バイアルを、５０℃で１時間４０分の間加熱した。反応混合物を濃縮し、Ｈ$_2$Ｏ及びＭｅＣＮの混合物から共蒸発させた。ＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）、ＥｔＯＡｃ（１．５ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（０．３０５ｍＬ、１．７５ｍｍｏｌ）を残渣に加えた後、ＨＡＴＵ（０．１６ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０８７ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）と８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、１０ｍＬ）との間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（５～４５％の勾配）により精製して、橙色固体として標題の化合物（８５ｍｇ、５５％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７５６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．０８（ｔ，１Ｈ），８．７２（ｄ，１Ｈ），７．９３（ｄ，１Ｈ），７．７７－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３６－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｄｄ，２Ｈ），３．７９－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｄｄ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，１Ｈ），２．４２（ｔ，２Ｈ），１．２５－１．１７（ｍ，６Ｈ）．

【０８５５】

実施例６９：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（フルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化５９０】



ＨＡＴＵ（０．７３０ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（７ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（７ｍＬ）の混合物中の粗製の（Ｒ）－６－（２－（フルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１４６（１．６０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１．６８ｍＬ、９．６０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．３９９ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、２×２０ｍＬ）及びH_2O（２×１０ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃに続くＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ　２０：１）により精製した。生成物をさらに、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：０～３０％及び５～３５％）により２回精製した。生成物をさらに、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃに続くＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、２０：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．３１４ｇ、４４％）を得た；$C_{21}H_{23}FN_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４４．１５００、実測値：４４４．１５０６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０５（ｔ，１Ｈ），８．７１（ｄ，１Ｈ），７．９３（ｄ，１Ｈ），７．７６（ｄ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．６８－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｄｄ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，１Ｈ），２．８２（ｔｄ，１Ｈ），２．６８（ｔ，１Ｈ）．

【０８５６】

実施例７０：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化５９１】



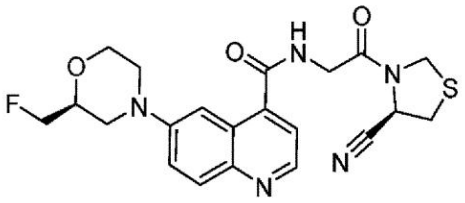
ＨＡＴＵ（０．１１９ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１．２ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１．２ｍＬ）中の粗製の６－（（２Ｒ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１４８（０．２６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２２７ｍＬ、１．３０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６５ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で４．５時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：１５～５５％）により精製した。化合物をＥ

ｔＯＡｃ中で溶解させ、有機層をH_2Oで２回洗浄し、濃縮し、凍結乾燥させて、橙色固体として標題の化合物（０．０４２ｇ、３７％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７４６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１０（ｔ，１Ｈ），８．７３（ｄ，１Ｈ），７．９３（ｄ，１Ｈ），７．７－７．８（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．２５－４．３９（ｍ，２Ｈ），４．０７－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｔｄ，３Ｈ），３．３６（ｄｄ，１Ｈ），３．１２（ｄｄ，２Ｈ），１．２４（ｄ，６Ｈ）．

【０８５７】

実施例７１：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（フルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化５９２】



バイアルに、（Ｓ）－６－（２－（フルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１５０（１２１ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及び９０％　ＴＦＡ（ａｑ、０．５ｍＬ）を充填し、反応混合物を５０℃で１時間４０分の間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を、H_2O及びＭｅＣＮの混合物から共蒸発させた。ＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）、ＥｔＯＡｃ（１．５ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（０．３０５ｍＬ、１．７５ｍｍｏｌ）を、残渣に加えた後、ＨＡＴＵ（０．１６０ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０８７ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）と８％　$NaHCO_3$（ａｑ、１０ｍＬ）との間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配５～４５％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（６５ｍｇ、４２％）を得た；$C_{21}H_{23}FN_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４４．１５００、実測値：４４４．１４９６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０６（ｔ，１Ｈ），８．７２（ｄ，１Ｈ），７．９４（ｄ，１Ｈ），７．７８（ｄ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，１Ｈ），７．４４（ｄ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．６８－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｄｄ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，１Ｈ），２．８５（ｔｄ，１Ｈ），２．６８（ｔ，１Ｈ）．

【０８５８】

実施例７２：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－メチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化５９３】

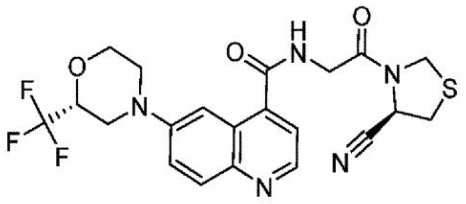


ＨＡＴＵ（０．１６０ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の（Ｒ）－６－（２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１５２（０．１３４ｇ）及びＤＩＰＥＡ（０．３０６ｍＬ、１．７５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０８７ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で４５時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）で希釈し、８％ ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、６ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（２×３ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（５～５５％の勾配）により精製して、赤／橙色固体として標題の化合物（５６ｍｇ、３８％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５８２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．１０（ｔ，１Ｈ），８．７５（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ），７．７９－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３９－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｄ，１Ｈ），３．７８（ｄ，１Ｈ），３．７４－３．６２（ｍ，３Ｈ），３．４２（ｄｄ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，１Ｈ），２．８３（ｔｄ，１Ｈ），１．２２（ｄ，３Ｈ）．

【０８５９】

実施例７３：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化５９４】

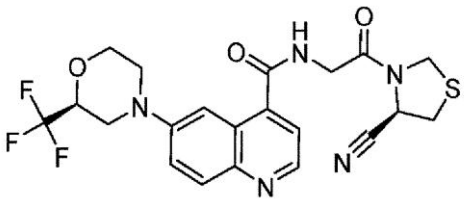


ＨＡＴＵ（０．１３７ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．８ｍＬ、１：１）中の粗製の（Ｒ）－６－（２－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１５４（０．３０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２６２ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応物を約１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０７５ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４．５時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、８％ ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：５～５５％）により精製した。精製された化合物をＥｔＯＡｃ中で溶解させ、８％ ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）及びH_2O（２×）で逐次的に洗浄した。有機層を濃縮し、ＭｅＣＮ／H_2Oから凍結乾燥させて、固体として標題の化合物（０．０６６ｇ、４６％）を得た；$C_{21}H_{21}F_3N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４８０．１３１２、実測値：４８０．１３０８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．０６（ｔ，１Ｈ），８．７４（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ），７．８２（ｄ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，１Ｈ），７．４４（ｄ，１Ｈ），５．２６（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．４５－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．１４（ｄ，１Ｈ），３．９９（ｄ，１Ｈ），３．８９－３．８（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｄｄ，１Ｈ），３．３７（ｄｄ，１Ｈ），２．９６－２．８４（ｍ，２Ｈ）．

【０８６０】

実施例７４：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化５９５】

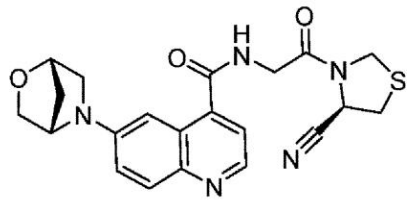


ＨＡＴＵ（０．１３７ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１．４ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１．４ｍＬ）中の粗製の（Ｓ）－６－（２－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１５６（０．３０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２６２ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０７５ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で４．５時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：５～５５％）により精製した。生成物を、ＥｔＯＡｃと８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）の間で分配した。有機層を少量のH_2O（３×）で洗浄し、濃縮し、ＭｅＣＮ／H_2Oから凍結乾燥させて、標題の化合物（０．０４３ｇ、３０％）を得た；$C_{21}H_{21}F_3N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４８０．１３１２、実測値：４８０．１３０２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０４（ｔ，１Ｈ），８．７４（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ），７．８４（ｄ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，１Ｈ），７．４４（ｄ，１Ｈ），５．２９－５．２４（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．４４－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，２Ｈ），４．１５（ｄ，１Ｈ），３．９６（ｄ，１Ｈ），３．８９－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｄ，１Ｈ），３．３７（ｄｄ，１Ｈ），２．９９－２．８８（ｍ，２Ｈ）．

【０８６１】

実施例７５：６－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノ－チアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５９６】



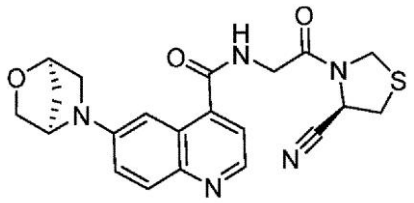
ＨＡＴＵ（０．１４１ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．８ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の６－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１５８（０．３１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２７１ｍＬ、１．５５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加え、反応物を１分間撹拌した。（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０７７ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で４５分間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4

で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（５～４５％の勾配）により精製して、橙色固体を得て、これをＥｔＯＡｃ中で溶解させた。有機層を、８％ ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、２×）及びＨ$_2$Ｏ（２×）で洗浄した。有機層を濃縮し、ＭｅＣＮ及びＨ$_2$Ｏの混合物から凍結乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（０．０３５ｇ、２７％）を得た；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２４．１４３８、実測値：４２４．１４４２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．９６（ｔ，１Ｈ），８．５９（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．４５（ｄ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，２Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７７（ｂｒｓ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．６６（ｂｒｓ，１Ｈ），４．３６－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．８４（ｄ，１Ｈ），３．７４（ｄ，１Ｈ），３．６２（ｄ，１Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｄ，１Ｈ），１．９８（ｄｄ，１Ｈ），１．８９（ｄ，１Ｈ）．

【０８６２】

実施例７６：６－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノ－チアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５９７】



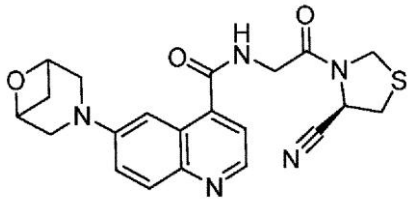
ＨＡＴＵ（０．１２８ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．６ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の６－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１６０（０．２８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２４５ｍＬ、１．４０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０７０ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、８％ ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃに続くＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、６：１）により精製した。化合物をさらに、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（５～４５％の勾配）により精製した。化合物を、ＥｔＯＡｃと８％ ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）の間で分配した。有機層を、８％ ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）に続いてＨ$_2$Ｏ（２×）で洗浄した。有機層を濃縮し、一連の洗浄を繰り返した。粗製の化合物を、順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、６：１）により精製し、ＭｅＣＮ／Ｈ$_2$Ｏから凍結乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（０．０２６ｇ、２２％）を得た；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２４．１４３８、実測値：４２４．１４３０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．９７（ｔ，１Ｈ），８．５９（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．４７（ｄ，１Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，２Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７９（ｂｒｓ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．６８－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），３．８２（ｄ，１Ｈ），３．７５（ｄ，１Ｈ），３．６２（ｄ，１Ｈ），３．４１（ｄｄ，１Ｈ），３．３８－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９６（ｍ，１Ｈ），３．１４（ｄ，１Ｈ），１．８８（ｍ，１Ｈ）．

【０８６３】

実施例７７：６－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）

－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド

【化５９８】



ＨＡＴＵ（０．１３７ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．８ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の６－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１６２（０．３０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２６２ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応混合物を５分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０７５ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４．５時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、５ｍＬの８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：５～４５％）に続いてシリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、９：１）により精製した。適切な画分を合わせ、濃縮し、残渣を、ＥｔＯＡｃとＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）の間で分配した。有機層をH_2O（３×）で洗浄し、濃縮し、ＭｅＣＮ／H_2Oから凍結乾燥させて、固体として標題の化合物（０．０２８ｇ、２２％）を得た；$C_{21}H_{22}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２４．１４３８、実測値：４２４．１４５４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９９（ｔ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７６（ｄ，２Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３７－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｔ，２Ｈ），３．５６（ｔ，２Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｑ，１Ｈ），１．９４（ｄ，１Ｈ）．

【０８６４】

実施例７８：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化５９９】



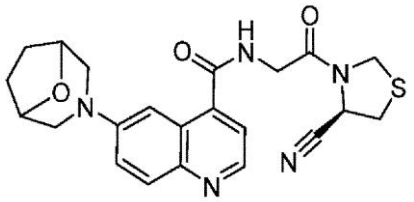
ＨＡＴＵ（０．１１４ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．２ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の６－（（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１６４（０．２５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２１８ｍＬ、１．２５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６２ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で２時間４５分の間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、５＋３ｍＬ）に続いてH_2O（２×５ｍＬ）で２回洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣

を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃに続くＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、１０：１）により精製した。化合物をさらに、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：１５～５５％及び５～４５％）により２回精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０４１ｇ、３８％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７５４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．０３（ｔ，１Ｈ），８．６７（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．７０（ｄ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），４．１５－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，溶媒との重複），３．０８（ｄｄ，２Ｈ），１．２５（ｄ，６Ｈ）．

【０８６５】

実施例７９：６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６００】



ＨＡＴＵ（０．１３７ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．８ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１６６（０．３０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２６２ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応混合物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０７５ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、８％ $NaHCO_3$（ａｑ、５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製の化合物を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃに続いてＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、６：１）により精製し、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：５～５０％）によりさらに精製した。化合物をＥｔＯＡｃ中で溶解させ、有機層を、８％ $NaHCO_3$（ａｑ、２×）及びH_2O（２×）で洗浄し、濃縮し、凍結乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（０．０５１ｇ、３９％）を得た；$C_{22}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３８．１５９４、実測値：４３８．１６０８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．００（ｔ，１Ｈ），８．６６（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．６４－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｄ，２Ｈ），３．４１（ｄｄ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，１Ｈ），２．９５（ｄｄｄ，２Ｈ），１．８６（ｓ，４Ｈ）．

【０８６６】

実施例８０：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－メチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６０１】



ＨＡＴＵ（０．１３７ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．８ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の（Ｓ）－６－（２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１６８（０．３０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２６２ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応混合物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０７５ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で４５分間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（５～４５％の勾配）により精製した。化合物をＥｔＯＡｃ中で溶解させ、有機層を、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）及びH_2O（３×）で洗浄し、濃縮し、凍結乾燥させた。化合物をさらに、シリカゲル上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃに続くＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、２０：１）により精製し、ＭｅＣＮ／H_2Oから凍結乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（０．０４１ｇ、３２％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５８８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．０４（ｔ，１Ｈ），８．６９（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．７４－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），３．９６（ｄｄ，１Ｈ），３．８７（ｄ，１Ｈ），３．７５（ｄ，１Ｈ），３．７２－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｔｄ，１Ｈ），２．４７（ｄ，１Ｈ），１．２２（ｄ，３Ｈ）．

【０８６７】

実施例８１：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６０２】



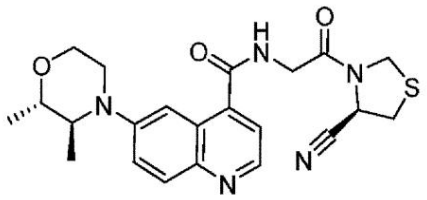
ＨＡＴＵ（０．１６０ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（３．２ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の６－（（２Ｒ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１７０（０．３５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３０６ｍＬ、１．７５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０８７ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で２．５時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、１０ｍＬ）に続いてH_2O（２ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃに続いてＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、２０

：１）により精製した。化合物をさらに、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：３０分間かけて０～３０％）に続いてシリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃに続くＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、２０：１）により精製した。化合物を、ＭｅＣＮ／H_2Oから凍結乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（０．０７３ｇ、４７％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７５２；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０１（ｔ，１Ｈ），８．６５（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．６８－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），４．１４－４．０８（ｄｄ，１Ｈ），３．９８（ｄｄ，１Ｈ），３．８６－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｔｄ，１Ｈ），３．４７－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．０６（ｔｄ，１Ｈ），１．１４（ｄ，３Ｈ），０．９３（ｄ，３Ｈ）．

【０８６８】

実施例８２：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６０３】



ＨＡＴＵ（０．１１４ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．２ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の６－（（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１７２（０．２５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２１８ｍＬ、１．２５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６２ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、８％　$NaHCO_3$（ａｑ、６＋３ｍＬ）及びH_2O（２×２ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃに続くＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ、２０：１）により精製した。化合物をさらに、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：３０分で０～３０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０５６ｇ、５１％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７５０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０３（ｔ，１Ｈ），８．７１（ｄ，１Ｈ），７．９２（ｄ，１Ｈ），７．７７（ｄ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），３．９２－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６４（ｍ，３Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｄ，３Ｈ），１．０６（ｄ，３Ｈ）．

【０８６９】

実施例８３：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６０４】



ＨＡＴＵ（０．１１０ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．２ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の６－（（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１７４（０．２４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２１０ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６０ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、６＋３ｍＬ）に続いてＨ$_2$Ｏ（２×２ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃに続くＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、１０：１）により精製した。化合物をさらに、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：５～３５％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（０．０４８ｇ、４６％）を得た；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７５６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．０３（ｔ，１Ｈ）；８．７１（ｄ，１Ｈ），７．９２（ｄ，１Ｈ），７．７３（ｄ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，１Ｈ），３．９３－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，３Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．１７（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｄ，３Ｈ），１．０７（ｄ，３Ｈ）．

【０８７０】

実施例８４：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド異性体１

【化６０５】



異性体１

ＨＡＴＵ（０．１１９ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．４ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製のｒｅｌ－（Ｒ）－６－（３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸異性体１中間体１７８（０．２６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２２７ｍＬ、１．３０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６５ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で４５分間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）で希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：５～５５％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（０．０８２ｇ、６６％）を得た；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{21}$Ｆ$_3$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関する

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$計算値：４８０．１３１２、実測値：４８０．１３０８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．０７（ｔ，１Ｈ），８．７４（ｄ，１Ｈ），７．９４（ｄ，１Ｈ），７．８５－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），５．１１－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３８－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．２４（ｄ，１Ｈ），４．０６（ｄｄ，１Ｈ），３．８９－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｔｄ，１Ｈ），３．５５－３．３３（ｍ，溶媒との重複）．

【０８７１】

実施例８５：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－（トリフルオロメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド異性体２

【化６０６】



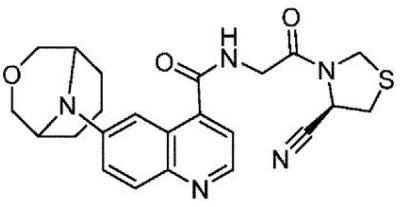
異性体２

ＨＡＴＵ（０．１２８ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．４ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製のｒｅｌ－（Ｒ）－６－（３－（トリフルオロメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸異性体２中間体１７９（０．１５０ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２４５ｍＬ、１．４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０７０ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１．５時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）で希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_{3}$（ａｑ、５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：５～５５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０８５ｇ、６３％）を得た；$C_{21}H_{21}F_3N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$計算値：４８０．１３１２、実測値：４８０．１３０８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．０７（ｔ，１Ｈ），８．７３（ｄ，１Ｈ），７．９４（ｄ，１Ｈ），７．８３－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，１Ｈ），５．１１－５．０３（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．３７（ｄｄ，１Ｈ），４．３０－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｄｄ，１Ｈ），３．８９－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｔｄ，１Ｈ），３．５６－３．３２（ｍ，溶媒との重複）．

【０８７２】

実施例８６：６－（３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６０７】



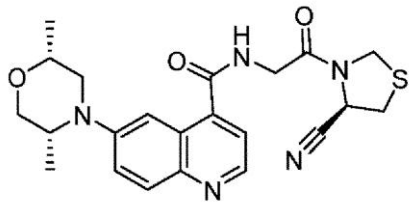
ＨＡＴＵ（０．０６８ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（１．２ｍＬ、

１：１）の混合物中の粗製の６－（３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体１８１（０．０７０ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１３１ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に室温で加え、反応物を１分間撹拌した。（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０３７ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）で希釈し、８％ ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：５～５５％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（０．０４０ｇ、６０％）を得た；$C_{23}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４５２．１７５０、実測値：４５２．１７５６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．０１（ｔ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．７３（ｄ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，１Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．３５－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｄ，２Ｈ），３．８５（ｄ，２Ｈ），３．４４－３．３５（ｍ，溶媒との重複），２．５５－２．５２（ｍ，溶媒との重複），１．９８－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４８（ｍ，１Ｈ）．

【０８７３】

実施例８７：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６０８】

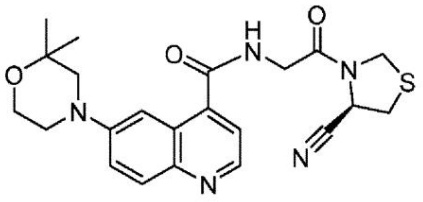


ＨＡＴＵ（０．１６０ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の６－（（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１８３（０．３５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３０５ｍＬ、１．７５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に加え、混合物を１分間撹拌した。（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０８７ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）と８％ ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、１０ｍＬ）の間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：５～４５％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（０．０７２ｇ、４７％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７４８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．０３（ｔ，１Ｈ），８．６６（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．７０－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，１Ｈ），４．２０－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３３（ｍ，溶媒との重複），２．７５（ｄｄ，１Ｈ），１．２７（ｄ，３Ｈ），１．０５（ｄ，３Ｈ）．

【０８７４】

実施例８８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，２－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６０９】

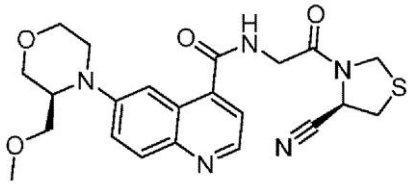


ＨＡＴＵ（０．１６０ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の６－（２，２－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１８５（０．３５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３０５ｍＬ、１．７５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に加え、混合物を１分間撹拌した。（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０８７ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）と８％ ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、１０ｍＬ）の間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：５～５５％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（０．０７６ｇ、４９％）を得た；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７６８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．０５（ｔ，１Ｈ），８．６９（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．７４（ｄ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３６－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．８１（ｔ，２Ｈ），３．４７－３．１５（ｍ，溶媒との重複），１．２８（ｓ，６Ｈ）．

【０８７５】

実施例８９：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－（メトキシメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６１０】



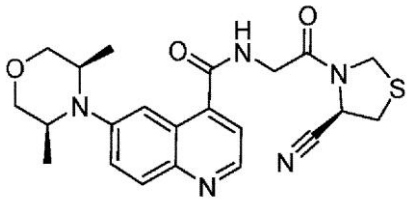
ジオキサン中の４ＭＨＣｌ（２ｍＬ、８ｍｍｏｌ）を、（Ｓ）－６－（３－（メトキシメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１８６（１４６ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を含有するバイアルに加えた。反応物を６０℃で１時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ中で懸濁させ、濃縮した（×２）。ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（４．８ｍＬ、１：１）の混合物を残渣に室温で加えた後、ＤＩＰＥＡ（０．４３０ｍＬ、２．４６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（０．１８７ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．１０２ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、８％ ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｄにより精製して、標題の化合物（０．０６２ｇ、３３％）を得た；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_5$Ｏ$_4$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４５６．１７００、実測値：４５６．１６９８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．００（ｔ，１Ｈ），８．６７（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，１Ｈ），７．６４（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），

４．３５－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．１２（ｓ，１Ｈ），４．０２－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｔｄ，１Ｈ），３．４５－３．４２（ｍ，溶媒との重複），３．２４－３．１３（ｍ，溶媒との重複）．

【０８７６】

実施例９０：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６１１】



ＨＡＴＵ（０．０９１ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／H_2O（２．４ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体１８８（０．２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２１０ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に室温で加えた。反応混合物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０５０ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、ＥｔＯＡで希釈し、０．４ＭのＮａＯＨ（ａｑ、４．５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｄにより精製して、標題の化合物（０．０３９ｇ、４４％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７４４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０１（ｔ，１Ｈ），８．６９（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｄ，１Ｈ），７．７２（ｄ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３６－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６６（ｍ，４Ｈ），１．０９（ｄ，６Ｈ）．

【０８７７】

実施例９１：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－キノリン－４－カルボキサミド

【化６１２】



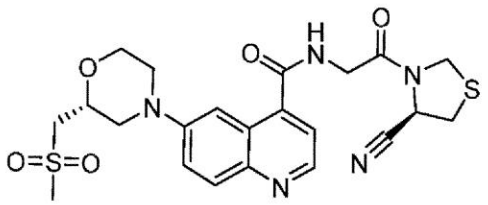
バイアルに、６－（１，４－オキサゼパン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１８９（０．０８５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び９０％　ＴＦＡ（ａｑ、０．５ｍＬ）を充填し、反応混合物を５０℃で３時間加熱した。反応混合物を濃縮し、ヘプタン及びＤＣＭ（３ｍＬ、２：１）の混合物を残渣に加え、混合物を濃縮した。ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ、１：１）及びＤＩＰＥＡ（０．２６１ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）の混合物を残渣に加えた後、ＨＡＴＵ（０．１１４ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６２ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で４時間撹拌し、続いてＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）と８％　$NaHCO_3$（ａｑ、５ｍＬ）の間で分配し

た。水層をＥｔＯＡｃ（２×１ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ａに続いて、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｖ、（勾配：５～９５％）により精製して、標題の化合物（３０ｍｇ、２７％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５７６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９３（ｔ，１Ｈ），８．５３（ｄ，１Ｈ），７．８２（ｄ，１Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ），５．２６（ｄｄ，１Ｈ），４．８４（ｄ，１Ｈ），４．６６（ｄ，１Ｈ），４．３０－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．６６（ｍ，溶媒との重複），３．５７－３．５１（ｍ，溶媒との重複），３．３８－３．２９（ｍ，溶媒との重複），１．９５－１．８８（ｍ，２Ｈ）．

【０８７８】

実施例９２：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－（（メチルスルホニル）－メチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６１３】

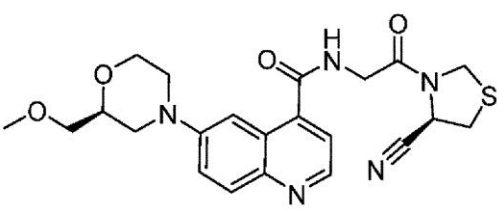


化合物を、（Ｒ）－６－（２－（（メチルスルホニル）メチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１９３（０．１０２ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６２ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から出発して実施例９１の手順と同様に合成し、精製して、標題の化合物（２６ｍｇ、２０％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_5S_2$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：５０４．１３７０、実測値：５０４．１３７２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．００（ｍ，１Ｈ），８．６８（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．６８（ｄ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），５．３１－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｄ，１Ｈ），４．６７（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，１Ｈ），４．１０－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｄｄ，溶媒との重複），３．３７－３．２７（ｍ，溶媒との重複），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．９１－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．６８（ｍ，１Ｈ）．

【０８７９】

実施例９３：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（メトキシメチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６１４】



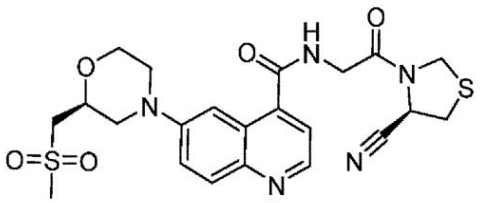
化合物を、（Ｓ）－６－（２－（メトキシメチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１９４（７６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６２ｇ、０．３０ｍｍｏ

ｌ）から出発して実施例９１の手順と同様に合成し、精製して、標題の化合物（０．０２６ｇ、２２％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_4S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４５６．１７００、実測値：４５６．１７１２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９９（ｔ，１Ｈ），８．６６（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．６９（ｄ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，１Ｈ），７．３８（ｄ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．６８（ｄ，１Ｈ），４．３２－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．６８（ｍ，３Ｈ），３．６４（ｔｄ，１Ｈ），３．４８－３．４２（ｍ，溶媒との重複），３．３５－３．３１（ｍ，溶媒との重複），３．２７（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｔｄ，１Ｈ），２．６１－２．５６（ｍ，溶媒との重複）．

【０８８０】

実施例９４：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（（メチルスルホニル）－メチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６１５】

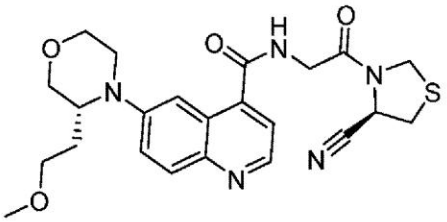


化合物を、（Ｓ）－６－（２－（（メチルスルホニル）メチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体１９８（０．１０２ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６２ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から出発して実施例９１の手順と同様に合成した。化合物を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ａに続いて、分取方法ＳＦＣ－Ｄにより精製して、標題の化合物（０．０２３ｇ、１８％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_5S_2$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：５０４．１３７０、実測値：５０４．１３６４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．００（ｔ，１Ｈ），８．６８（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．７１（ｄ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．３１－５．２６（ｍ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．６７（ｄ，１Ｈ），４．３２－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．０９－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｄ，１Ｈ），３．７０（ｔ，２Ｈ），３．５２（ｄｄ，溶媒との重複），３．３４－３．２７（ｍ，溶媒との重複），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６７（ｍ，１Ｈ）．

【０８８１】

実施例９５：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－（２－メトキシエチル）－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６１６】



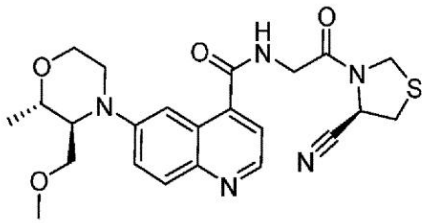
化合物を、（Ｒ）－６－（３－（２－メトキシエチル）モルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２０１（０．０９３ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－

３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６２ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から出発して実施例９１の手順と同様に合成した。化合物を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ａに続いて、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆにより精製して、標題の化合物（０．０３１ｇ、２５％）を得た；$C_{23}H_{28}N_5O_4S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４７０．１８５６、実測値：４７０．１８４６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．９５（ｔ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．５９－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，１Ｈ），５．２６（ｄｄ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．６７（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．２２（ｄｄ，１Ｈ），４．０５－４．００（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｄｄ，１Ｈ），３．８４（ｄ，１Ｈ），３．６６－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．４８（ｍ，溶媒との重複），３．４６－３．４２（ｍ，溶媒との重複），３．３９－３．２９（ｍ，溶媒との重複），３．２８－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．１０（ｍ，溶媒との重複），３．０９（ｓ，３Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５７（ｍ，１Ｈ）．

【０８８２】

実施例９６：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６１７】



化合物を、６－（（２Ｓ，３Ｓ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２０４（０．０９３ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６２ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から出発して実施例９１の手順と同様に合成し、精製して、標題の化合物（０．０３０ｇ、２５％）を得た；$C_{23}H_{28}N_5O_4S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４７０．１８５６、実測値：４７０．１８４８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．９６（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，１Ｈ），５．２６（ｄｄ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．６７（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄｄ，１Ｈ），４．２２（ｄｄ，１Ｈ），４．０５－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｔｄ，１Ｈ），３．８３－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．６１（ｍ，溶媒との重複），３．４２－３．２８（ｍ，溶媒との重複），３．１７（ｄｄ，１Ｈ），３．１５－３．１２（ｍ，５Ｈ），１．３５（ｄ，３Ｈ）．

【０８８３】

実施例９７：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６１８】

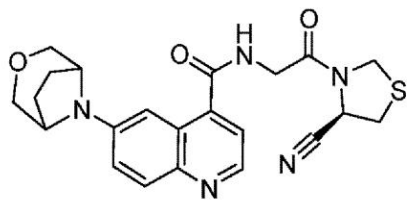


化合物を、６－（（２Ｒ，３Ｒ）－３－（メトキシメチル）－２－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２０７（０．０９３ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６２ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から出発して実施例９１の手順と同様に合成した。化合物を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ａに続いて、分取方法ＳＦＣ－Ｄにより精製して、標題の化合物（０．０４５ｇ、３６％）を得た；$C_{23}H_{28}N_5O_4S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４７０．１８５６、実測値：４７０．１８５６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９６（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．６５（ｄ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，１Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），５．２７（ｄｄ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．６７（ｄ，１Ｈ），４．２６（ｄ，２Ｈ），４．０５－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｔｄ，１Ｈ），３．８４－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．２７（ｍ，溶媒との重複），３．１９（ｔｄ，１Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｄ，３Ｈ）．

【０８８４】

実施例９８：６－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６１９】

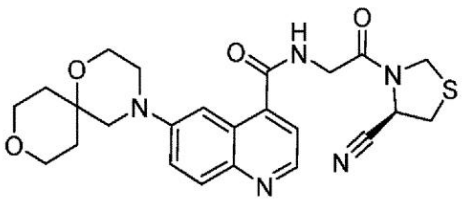


化合物を、６－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２０８（０．０８５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６２ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から出発して実施例９１の手順と同様に合成し、精製して、標題の化合物（０．０５４ｇ、４９％）を得た；$C_{22}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３８．１５９４、実測値：４３８．１６０６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９９（ｔ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．７１（ｄ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，１Ｈ），７．３５（ｄ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．４３－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），３．７８（ｄｄ，２Ｈ），３．５０（ｄｄ，２Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．０４－１．９３（ｍ，４Ｈ）．

【０８８５】

実施例９９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，９－ジオキサ－４－アザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６２０】

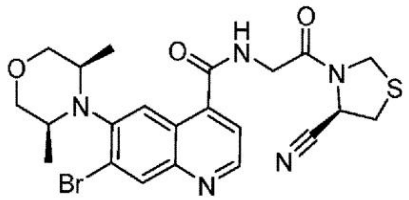


化合物を、６－（１，９－ジオキサ－４－アザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２０９（０．０９６ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６２ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から出発して実施例９１の手順と同様に合成し、精製して、標題の化合物（０．０２９ｇ、２４％）を得た；$C_{24}H_{28}N_5O_4S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４８２．１８５６、実測値：４８２．１８４６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９９（ｔ，１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．７０（ｄ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，１Ｈ），７．３６（ｄ，１Ｈ），５．２６（ｄｄ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．６７（ｄ，１Ｈ），４．３２－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｔ，溶媒との重複），３．６２－３．５４（ｍ，溶媒との重複），３．３９－３．３１（ｍ，溶媒との重複），３．２８－３．１８（ｍ，溶媒との重複），１．８１－　１．７２（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６２（ｍ，２Ｈ）．

【０８８６】

実施例１００：７－ブロモ－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６２１】

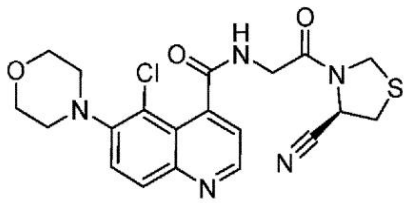


ＨＡＴＵ（１３．５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の７－ブロモ－６－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体２１２（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２５．９μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に室温で加えた。反応物を１．５分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、８％　$NaHCO_3$（ａｑ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ａにより精製して、標題の化合物（５．７ｍｇ、３７％）を得た；$C_{22}H_{25}BrN_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：５１８．０８５６、実測値：５１８．０８５８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１４（ｔ，１Ｈ），８．９６（ｄ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），３．８０（ｄ，溶媒との重複），３．３７－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，溶媒との重複），０．５８（ｄ，６Ｈ）．

【０８８７】

実施例１０１：（Ｒ）－５－クロロ－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノ－キノリン－４－カルボキサミド

【化６２２】



工程ａ）２Ｍ　ＮａＯＨ（ａｑ、１．０２５ｍＬ、２．０５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１．４ｍＬ）中の５－クロロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸エチル塩酸塩中間体２１３（８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、反応物を８０℃で２０分間加熱した。ａｑ　ＮａＯＨ（３．８Ｍ、０．５４ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を１２０℃で５０分間加熱した。室温まで冷却した後、ａｑＨＣｌ（３．８Ｍ、１．２ｍＬ、４．６ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を濃縮した。残渣を、H_2Oから１回、ＥｔＯＡｃから２回共蒸発させて、固体として粗製の５－クロロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９３．１。

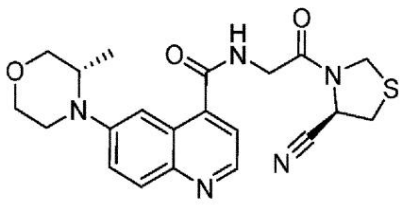
【０８８８】

工程ｂ）ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ、１：１）及びＤＩＰＥＡの混合物を、粗製の５－クロロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸に加えた後、ＨＡＴＵ（９６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で４．５時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、８％　$NaHCO_3$（ａｑ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｄにより精製して、標題の化合物（０．０４２ｇ、４１％）を得た；$C_{20}H_{21}ClN_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４６．１０４８、実測値：４４６．１０４４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９１（ｔ，１Ｈ），８．８５（ｄ，１Ｈ），８．０３（ｄ，１Ｈ），７．７３（ｄ，１Ｈ），７．４６（ｄ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．６８（ｄ，１Ｈ），４．４５－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｔ，４Ｈ），３．３６（ｄｄ，１Ｈ），３．３０（ｄｄ，１Ｈ），３．０９（ｂｒｓ，４Ｈ）．

【０８８９】

実施例１０２：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６２３】



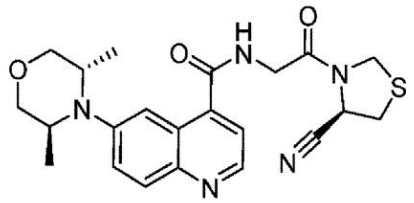
９０％　ＴＦＡ（ａｑ、０．５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（３－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２１４（４８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で５時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を、ヘプタン／ＤＣＭの混合物中で懸濁させ、濃縮し（２×）、真空下で乾燥させた。ＨＡＴＵ（０．０６８ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ、１：１）及びＤＩＰＥＡ（０．１３１ｍｌ、０．７５ｍｍｏｌ）の混合物中の残渣の溶液に加えた。反応混合物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０３７ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で１時間撹拌し、Ｅ

ｔＯＡｃで希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｃにより精製して、標題の化合物（０．０２６ｇ、４１％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５９４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９９（ｔ，１Ｈ），８．６６（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．６３（ｄｄ，２Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），５．２８（ｄｄ，１Ｈ），４．８６（ｄ，１Ｈ），４．６８（ｄ，１Ｈ），４．２７（ｄ，２Ｈ），４．１６－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，１Ｈ），３．７２（ｄ，２Ｈ），３．５４（ｄｄ，１Ｈ），３．４３－３．３５（ｍ，溶媒との重複），３．３３（ｄｄ，１Ｈ），３．１６－３．１２（ｍ，１Ｈ），１．０４（ｄ，３Ｈ）．

【０８９０】

実施例１０３：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６２４】



９０％　ＴＦＡ（ａｑ、０．５ｍＬ）中の６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２１５（５４ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で５時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を、ヘプタン／ＤＣＭの混合物中で懸濁させ、濃縮し（２×）、真空下で乾燥させた。ＨＡＴＵ（０．０７３ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ、１：１）の混合物中の残渣の撹拌溶液に室温で加えた。反応物を１分間撹拌し、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０４０ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で４５分間撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｄにより精製して、標題の化合物（０．０２９ｇ、４１％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７３８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０２（ｔ，１Ｈ），８．７６（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．７９（ｄ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，１Ｈ），７．４４（ｄ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．６８（ｄ，１Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．８４（ｄｄ，溶媒との重複），３．７２－３．６７（ｍ，溶媒との重複），３．４２（ｄｄ，２Ｈ），３．３８－３．３１（ｍ，２Ｈ），０．８７（ｄ，６Ｈ）．

【０８９１】

実施例１０４：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（８－オキサ－５－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６２５】

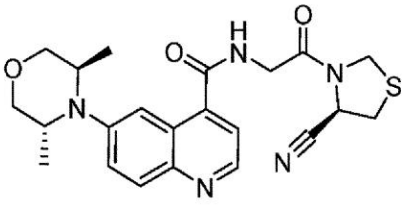


９０％　ＴＦＡ（ａｑ、１ｍＬ）中の６－（８－オキサ－５－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２１６（１０３ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２０分間撹拌した。室温まで冷却した後、溶液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘプタン／ＤＣＭの混合物中で懸濁させ、濃縮した。これを３回繰り返し、残渣を真空下で一晩乾燥させた。ＨＡＴＵ（０．１３２ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ、１：１）の混合物中の残渣（０．１５３ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２５３ｍＬ、１．４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に室温で加えた。反応物を１分間撹拌し、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０７２ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で８０分間撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、８％　$NaHCO_3$（ａｑ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｃにより精製して、標題の化合物（０．０４２ｇ、３２％）を得た；$C_{23}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４５２．１７５０、実測値：４５２．１７５４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．００（ｔ，１Ｈ），８．７３（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，２Ｈ），５．２８（ｄｄ，１Ｈ），４．８６（ｄ，１Ｈ），４．６８（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．２１（ｄｄ，１Ｈ），３．８４－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４７（ｍ，溶媒との重複），３．３７－３．２９（ｍ，溶媒との重複），２．１６－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４６（ｍ，１Ｈ）．

【０８９２】

実施例１０５：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６２６】



９０％　ＴＦＡ（ａｑ、２ｍＬ）中の６－（（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２１７（８４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で５時間撹拌した。室温まで冷却した後、溶液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘプタン／ＤＣＭ（×２）の混合物とともに共蒸発させ、真空下で一晩撹拌した。ＨＡＴＵ（１３２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ、１：１）及びＤＩＰＥＡ（２５３μＬ、１．４５ｍｍｏｌ）の混合物中の残渣の撹拌溶液に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（７２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で１時間撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、８％　$NaHCO_3$（ａｑ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｄにより精製して、標題の化合物（０．０４３ｇ、３９％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７４６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０２（ｔ，１Ｈ），８．７７（ｄ，１Ｈ），７．９２（ｄ，１Ｈ），７．７２（ｄ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，１Ｈ），７．４６（ｄ，１Ｈ），５．２９（ｄｄ，１Ｈ），４．８６（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，１Ｈ），３．８４（ｄｄ，２Ｈ），３．７０－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｄｄ，２Ｈ），３．４０－３．２９（ｍ，２Ｈ），０．８７（ｄ，６Ｈ）．

【０８９３】

実施例１０６：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－エチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６２７】



ＨＡＴＵ（１０３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の粗製の（Ｓ）－６－（３－エチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸中間体２１９（１１６ｍｇ）及びＤＩＰＥＡ（１９７μＬ、１．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に室温で加えた。反応物を約１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５６．２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、８％　$NaHCO_3$（ａｑ）で洗浄した。有機層を濃縮し、大部分のＤＭＦが除去されるまでヘプタン（×４）と共蒸発させた。残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｄにより精製して、標題の化合物（０．０４６ｇ、４７％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７４８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９６（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．６４－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），５．２８（ｄｄ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．６７（ｄ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，２Ｈ），３．９３（ｄｄ，１Ｈ），３．８７（ｄ，１Ｈ），３．８５－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｄｄ，１Ｈ），３．５６－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｄ，溶媒との重複），３．３８－３．３０（ｍ，溶媒との重複），３．１８－３．１２（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｍ，１Ｈ），０．８２（ｔ，３Ｈ）．

【０８９４】

実施例１０７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，３－ジメチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６２８】



９０％　ＴＦＡ（ａｑ、１ｍＬ）中の６－（３，３－ジメチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２２０（５１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で５時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣を、ＤＣＭ／ヘプタンの混合物中で懸濁させ、濃縮した（×２）。残渣を、ＤＭＦ（１ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ

、０．７６ｍｍｏｌ）中で溶解させ、ＨＡＴＵ（６９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応混合物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で３時間撹拌し、ＤＣＭで希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）で洗浄した。有機層を濃縮し、残渣を、大部分のＤＭＦが除去されるまでヘプタン（×４）と共蒸発させた。残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ａにより精製して、標題の化合物（０．０２７ｇ、４１％）を得た；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７４８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．０１（ｔ，１Ｈ），８．８１（ｄ，１Ｈ），７．９８（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，１Ｈ），７．４７（ｄ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．３２－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｔ，２Ｈ），３．４０（ｓ，２Ｈ），３．３６（ｄｄ，１Ｈ），３．３２（ｄｄ，１Ｈ），３．２０－３．１４（ｍ，２Ｈ），１．０５（ｓ，３Ｈ），１．０４（ｓ，３Ｈ）．

【０８９５】

実施例１０８：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－メチル－モルホリノ）キノリン－４－カルボキサミド

【化６２９】

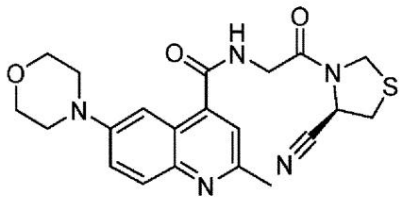


９０％　ＴＦＡ（ａｑ、３ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－メチルモルホリノ）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２２１（６７ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で５時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をヘプタンと２回共蒸発させた。残渣を、ＤＭＦ（１ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（１５７μＬ、０．９０ｍｍｏｌ）中で溶解させ、ＨＡＴＵ（８２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（４５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で２時間撹拌し、ＤＣＭで希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）で洗浄した。有機層を濃縮し、残渣を、大部分のＤＭＦが除去されるまでヘプタン（４×）と共蒸発させた。残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｃにより精製して、標題の化合物（０．０２８ｇ、３７％）を得た；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１６０２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９６（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，１Ｈ），５．２７（ｄｄ，１Ｈ），４．８６（ｄ，１Ｈ），４．６７（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．２２（ｄｄ，１Ｈ），４．１６－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｄｄ，１Ｈ），３．７１（ｄ，２Ｈ），３．５５（ｔｄ，１Ｈ），３．４２－３．３０（ｍ，溶媒との重複），３．０９（ｔｄ，１Ｈ），１．０４（ｄ，３Ｈ）．

【０８９６】

実施例１０９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－２－メチル－６－モルホリノ－キノリン－４－カルボキサミド

【化６３０】

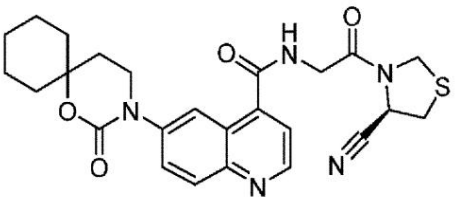


２－メチル－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸エチル中間体２２２（８９ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中で溶解させた。２Ｍ　ＮａＯＨ（ａｑ、０．１４８ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌し、続いて蒸発乾固させた。ＨＡＴＵ（１４１ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１５５ｍＬ、０．８９ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）、ＭｅＣＮ（１．０ｍＬ）及びＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の残渣及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（６１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。溶液を室温で一晩撹拌させた。反応混合物を蒸発させ、残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｑにより精製して、標題の化合物（０．６ｍｇ、０．５％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５９４。

【０８９７】

実施例１１０：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキソ－１－オキサ－３－アザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６３１】



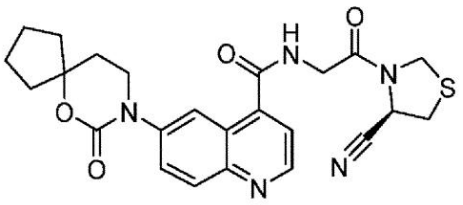
９０％　ＴＦＡ（２ｍＬ）中の６－（２－オキソ－１－オキサ－３－アザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２２３（１１５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で１５分間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣を、水から２回共蒸発させた。ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．６ｍＬ、１：１）及びＤＩＰＥＡ（０．２５３ｍＬ、１．４５ｍｍｏｌ）の混合物を残渣に加えた後、ＨＡＴＵ（０．１３２ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０７２ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１時間１５分の間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、８％　$NaHCO_3$（ａｑ、１０ｍＬ）に続いてH_2O（２ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃに続くＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、２０：１）により精製した。化合物をさらに、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：１０～５０％）及び分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｄにより精製して、標題の化合物（０．０４６ｇ、３２％）を得た；$C_{25}H_{28}N_5O_4S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４９４．１８５６、実測値：４９４．１８３８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１７（ｔ，１Ｈ），８．９６（ｄ，１Ｈ），８．４９（ｄ，１Ｈ），８．０５（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，１Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３４（ｄ，２Ｈ），３．９３－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｄｄ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，１Ｈ），２．０９（ｔ，２Ｈ），１．９１－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６０（ｍ，４Ｈ

），１．５８－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．４５－１．３２（ｍ，１Ｈ）．

【０８９８】

実施例１１１：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（７－オキソ－６－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６３２】



９０％　ＴＦＡ（ａｑ、１ｍＬ）中の６－（７－オキソ－６－オキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２２５（１０５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で１５分間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣を、水／ＭｅＣＮの混合物中で溶解させ、凍結乾燥させた。ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．４ｍＬ、１：１）の混合物を残渣に加えた後、ＤＩＰＥＡ（０．２３６ｍＬ、１．３５ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（０．１２３ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．０６７ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、８％　$NaHCO_3$（ａｑ、１０ｍＬ）に続いて水（２ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃに続くＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ　１０：１）により精製した。化合物をさらに、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配：０～３０％及び０～４５％）及び分取ＳＦＣにより精製して、灰白色固体として標題の化合物（０．０３１ｇ、２４％）を得た；$C_{24}H_{26}N_5O_4S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４８０．１７００、実測値：４８０．１７１８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１７（ｔ，１Ｈ），８．９６（ｄ，１Ｈ），８．４９（ｄ，１Ｈ），８．０５（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，１Ｈ），７．５７（ｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３４（ｄ，２Ｈ），３．９３－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｔ，２Ｈ），２．０３－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．６６（ｍ，６Ｈ）．

【０８９９】

実施例１１２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６，６－ジメチル－２－オキソ－１，３－オキサジナン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６３３】



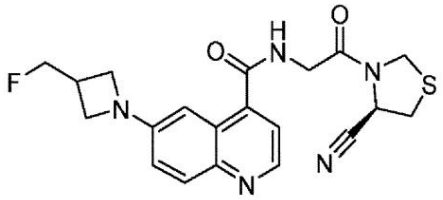
ＴＦＡ（３５μＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の６－（６，６－ジメチル－２－オキソ－１，３－オキサジナン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル中間体２２６（４０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた溶液を２５℃で６時間撹拌した。溶媒を真空下での蒸留によって除去した。残渣をＤＭＦ（２ｍ

Ｌ）中で溶解させ、（Ｒ）－３－グリシル－チアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Ｔ３Ｐ（１７０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６９ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を２５℃で６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　１８：１）に続いて分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｂ、（勾配：１１～４１％）により精製して、白色固体として標題の化合物（０．０２８ｇ、４６％）を得た；$C_{22}H_{24}N_5O_4S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４５４．１５４４、実測値：４５４．１５５４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１６（ｔ，１Ｈ），８．９５（ｄ，１Ｈ），８．４９（ｄ，１Ｈ），８．０４（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，１Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．３３（ｄ，２Ｈ），３．８６（ｔ，２Ｈ），３．４６－３．３２（ｍ，溶媒との重複），２．０７（ｔ，２Ｈ），１．４４（ｓ，６Ｈ）．

【０９００】

実施例１１３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（フルオロメチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６３４】

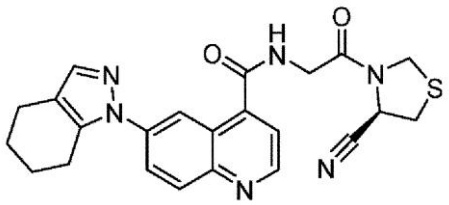


ＤＩＰＥＡ（１．３７ｍＬ、７．８１ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の粗製の６－（３－（フルオロメチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２２８（０．４３６ｇ、０．７２４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２６３ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４２８ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（６０７ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）の混合物に１３℃で加えた。得られた溶液を、N_2（ｇ）下にて１３℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（ａｑ、１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ＮａＣｌ（ａｑ、３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：１０～３０％）により精製し、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、９：１）によりさらに精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１０３ｇ、３４％）を得た；$C_{20}H_{21}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４１４．１３９４、実測値：４１４．１４１２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９７（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），７．１９（ｄ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．６０（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），４．０７（ｔ，２Ｈ），３．７８（ｄｄ，２Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０６（ｍ，１Ｈ）．

【０９０１】

実施例１１４：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６３５】

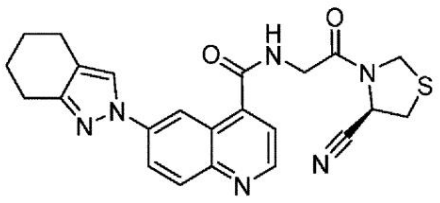


ＤＩＰＥＡ（０．４２９ｍＬ、２．４５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中の粗製の６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２４０（５０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（７８ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に１８℃で加えた。得られた溶液を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）の間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（５×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Ｈ$_2$Ｏ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。全ての有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：３５～５０％）により精製して、白色固体として標題の化合物（０．０３５ｇ、９６％）を得た；Ｃ$_{23}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４７．１５９８、実測値：４４７．１６１８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．３０－９．１０（ｍ，１Ｈ），９．０１（ｄ，１Ｈ），８．４２（ｄ，１Ｈ），８．２８－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．５０（ｍ，２Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．４８－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．９９－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５０（ｍ，溶媒との重複），１．８９－１．６３（ｍ，４Ｈ）．

【０９０２】

実施例１１５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－インダゾール－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６３６】



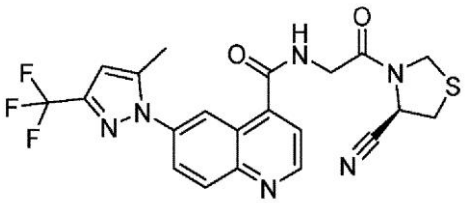
ＤＩＰＥＡ（４．２１ｍＬ、２４．１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の粗製の６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－インダゾール－２－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２４１（４６５ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１８５ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４０１ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（５６９ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に１８℃で加えた。得られた溶液を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（５×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Ｈ$_2$Ｏ（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：３５～４５％）により精製して、白色固体として標題の化合物（０．１２２ｇ、４６％）を得た；Ｃ$_{23}$Ｈ$_{23}$

N_6O_2Sに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４７．１５９８、実測値：４４７．１５９４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２８－９．０８（ｍ，１Ｈ），８．９４（ｄ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．４３－８．３０（ｍ，２Ｈ），８．１６（ｄ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），５．４５－５．２８（ｍ，１Ｈ），４．９３（ｄ，１Ｈ），４．７４（ｄ，１Ｈ），４．３９（ｄ，２Ｈ），３．５０－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．８０－２．５２（ｍ，溶媒との重複），１．７７（ｍ，４Ｈ）．

【０９０３】

実施例１１６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６３７】

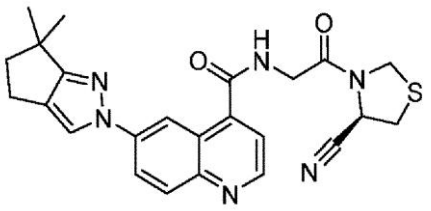


ＤＩＰＥＡ（１．５６ｍＬ、８．９２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の粗製の６－（５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２４２（１９９ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１９６ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２７８ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に１５℃で加えた。得られた溶液を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、飽和$NaHCO_3$（ａｑ、５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、H_2O（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：４０～５２％）により精製して、白色固体として標題の化合物（０．０９０ｇ、６５％）を得た；$C_{21}H_{18}F_3N_6O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４７５．１１５８、実測値：４７５．１１３８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２３（ｔ，１Ｈ），９．０９（ｄ，１Ｈ），８．５４（ｄ，１Ｈ），８．２６（ｄ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，１Ｈ），７．７１（ｄ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．３６－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３２（ｍ，溶媒との重複），２．４６（ｓ，溶媒との重複）．

【０９０４】

実施例１１７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６，６－ジメチル－５，６－ジヒドロシクロペンタ［ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６３８】



ＤＩＰＥＡ（３．２９ｍＬ、１８．８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（７ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ

（７ｍＬ）中の粗製の６－（６，６－ジメチル－５，６－ジヒドロシクロペンタ［ｃ］ピラゾール－２（４Ｈ）－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２４３（４８２ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１９４ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４２０ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（５９６ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に１５℃で加えた。得られた溶液を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、６０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（５×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Ｈ$_2$Ｏ（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：４２～５２％）により精製して、白色固体として標題の化合物（０．１４ｇ、４９％）を得た；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４６１．１７５４、実測値：４６１．１７４２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．１４（ｔ，１Ｈ），８．９２（ｄ，１Ｈ），８．７０（ｄ，１Ｈ），８．３１（ｄｄ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，１Ｈ），７．５８（ｄ，１Ｈ），５．４４－５．２４（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３６（ｄ，２Ｈ），３．４６－３．３０（ｍ，溶媒との重複），２．６６（ｔ，２Ｈ），２．１９（ｔ，２Ｈ），１．３０（ｓ，６Ｈ）．

【０９０５】

実施例１１８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６３９】

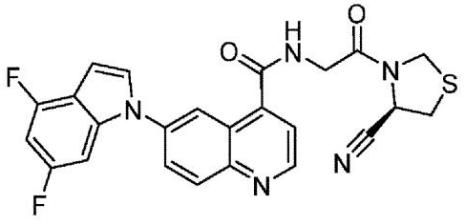


ＤＩＰＥＡ（０．４４３ｍＬ、２．５４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２３４（７８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（７９ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１７２ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２４３ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に１０℃で加えた。得られた懸濁液を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）の間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（４×７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Ｈ$_2$Ｏ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：４０～５０％）により精製して、白色固体として標題の化合物（０．０５２ｇ、４３％）を得た；Ｃ$_{20}$Ｈ$_{16}$Ｆ$_3$Ｎ$_6$Ｏ$_2$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４６１．１００２、実測値：４６１．１０１８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．２２（ｔ，１Ｈ），９．０４（ｄ，１Ｈ），８．９４（ｄ，１Ｈ），８．８８（ｄ，１Ｈ），８．３８（ｄｄ，１Ｈ），８．２６（ｄ，１Ｈ），７．６９（ｄ，１Ｈ），７．１５－７．００（ｍ，１Ｈ），５．３５（ｄｄ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ）４．７３（ｄ，１Ｈ），４．４４－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．３４（ｍ，溶媒との重複）．

【０９０６】

実施例１１９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，６－ジフルオロ－１Ｈ－インドール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６４０】

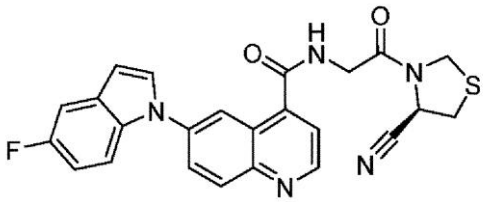


ＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）及びＭｅＣＮ（６ｍＬ）中の６－（４，６－ジフルオロ－１Ｈ－インドール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２３５（１８０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１７３ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２１３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１５０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４８５μＬ、２．７８ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、H_2O（３×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）により精製した後、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｕ、（勾配４０～５０％）により精製して、標題の化合物（０．１０５ｇ、４０％）を得た；$C_{24}H_{18}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　$[M+H]^+$計算値：４７８．１１４４、実測値：４７８．１１３４；^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２２（ｔ，１Ｈ），９．０６（ｄ，１Ｈ），８．５７（ｄ，１Ｈ），８．２９（ｄ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．７１（ｄ，１Ｈ），７．４２－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｔｄ，１Ｈ），６．８５（ｄ，１Ｈ），５．８１－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．５５－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．３６－３．２５（ｍ，溶媒との重複）．

【０９０７】

実施例１２０：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６４１】



ＴＥＡ（１３７μＬ、０．９８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中の６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２３６（３０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシル－チアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（６６ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（９４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に１０℃で加えた。得られた懸濁液を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、$NaHCO_3$（ａｑ、３０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）の混合物中で溶解させた。水層をＥｔＯＡｃ（４×７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（３×２５ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。全ての有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：４０～５０％）により精製して、灰色固体として標題の化合物（０．０１８ｇ、４０％）を得た；$C_{24}H_{19}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[

Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値：４６０．１２３８、実測値：４６０．１２３６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．１９（ｔ，１Ｈ），９．０３（ｄ，１Ｈ），８．５４（ｄ，１Ｈ），８．２８（ｄ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，１Ｈ），７．６８（ｄ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，１Ｈ），７．１６－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｄ，１Ｈ），５．３９－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３２（ｄ，２Ｈ），３．３８－３．３４（ｍ，溶媒との重複）．

【０９０８】

実施例１２１：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６４２】

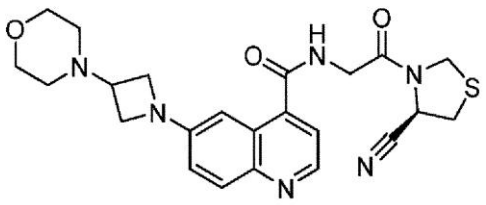


ＴＥＡ（２４９μＬ、１．７８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（３－メチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２３７（４５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１２１ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１７１ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に１０℃で加えた。得られた懸濁液を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（３０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）の間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（４×６０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（３×３０ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。全ての有機層を合わせ、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：３５～４７％）により精製して、淡黄色固体として標題の化合物（０．０２１ｇ、２９％）を得た；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値：４０６．１３３２、実測値：４０６．１３２６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．１６（ｔ，１Ｈ），８．８９（ｄ，１Ｈ），８．６０－８．４０（ｍ，１Ｈ），８．１７－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），７．５３－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．２１－６．１２（ｍ，１Ｈ），５．３６（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３５（ｄ，２Ｈ），３．４１－３．３７（ｍ，溶媒との重複），２．１１（ｓ，３Ｈ）．

【０９０９】

実施例１２２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－モルホリノアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６４３】



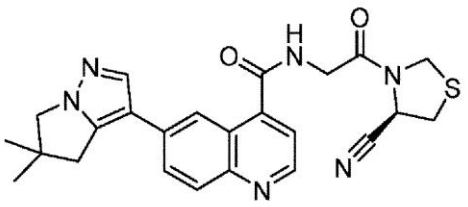
ＨＡＴＵ（１１４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ／ＥｔＯＡｃ（２．４ｍＬ、１：１）の混合物中の粗製の６－（３－モルホリノアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２３９（１０４ｍｇ）及びＤＩＰＥＡ（０．２１７ｍＬ、１．２４ｍｍ

ｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（６２ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）で希釈し、８％　ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ、６ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ、（勾配　０～３０％）に続いて、シリカ上での順相フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、６：１）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０３７ｇ、３２％）を得た；$C_{23}H_{27}N_6O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４６７．１８６０、実測値：４６７．１８６０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９６（ｔ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），７．２３（ｄ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），４．０６（ｔ，２Ｈ），３．８１－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．４０（ｄｄ，１Ｈ），３．３６（ｄ，１Ｈ），３．３２－３．２６（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３０（ｍ，４Ｈ）．

【０９１０】

実施例１２３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６４４】

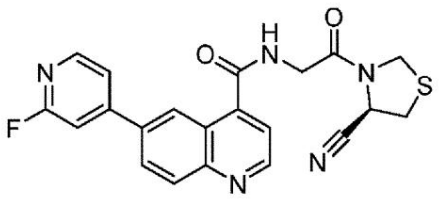


（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の６－（５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］ピラゾール－３－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２４４（７０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１３０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１１９μＬ、０．６８ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）及び$NaHCO_3$（５ｍＬ、ａｑ）を加え、反応混合物を撹拌し、相を分離した。有機層を水及び塩水で洗浄し、合わせた水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ａ、（勾配：２７～３２％）により精製して、標題の化合物（３９ｍｇ、３７％）を得た；$C_{24}H_{25}N_6O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４６１．１７５４、実測値：４６１．１７４８；^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０９（ｔ，１Ｈ），８．８４（ｄ，１Ｈ），８．３７（ｄ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，１Ｈ），７．４８（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄ，１Ｈ），４．７９（ｄｄ，２Ｈ），４．３０（ｑｄ，２Ｈ），３．８７（ｓ，２Ｈ），３．４９－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），１．１８－１．１３（ｍ，６Ｈ）．

【０９１１】

実施例１２４：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－フルオロピリジン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６４５】

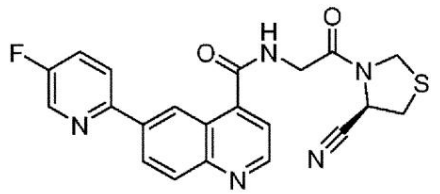


（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（０．２ｍＬ）中の６－（２－フルオロピリジン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２４５（５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（９．８μＬ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＤＣＭ（５ｍＬ）及び$NaHCO_3$（ａｑ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ａ、（勾配：２７～３２％）により精製して、標題の化合物（２ｍｇ、２９％）を得た；$C_{21}H_{17}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２２．１０８２、実測値：４２２．１０８２。

【０９１２】

実施例１２５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５－フルオロピリジン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６４６】

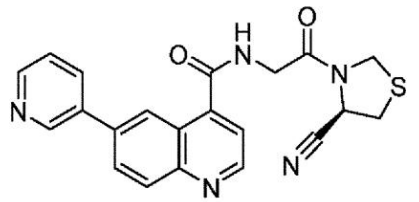


（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（０．２ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（０．２ｍＬ）中の６－（５－フルオロピリジン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２４６（６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１２μＬ、０．０７ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）及び$NaHCO_3$（３ｍＬ、ａｑ）を加え、反応混合物を撹拌し、相を分離した。有機層を、相分離器に通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ａ、（勾配：２７～３２％）により精製して、標題の化合物（２．５ｍｇ、２６％）を得た；$C_{21}H_{17}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２２．１０８２、実測値：４２２．１０９２。

【０９１３】

実施例１２６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６４７】



工程ａ）６－（ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化６４８】



１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（６０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ピリジン－３－イルボロン酸（３２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１９４ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンの雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。水を反応混合物に加え、水相をＥｔＯＡｃで洗浄した。水相を減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た。

【０９１４】

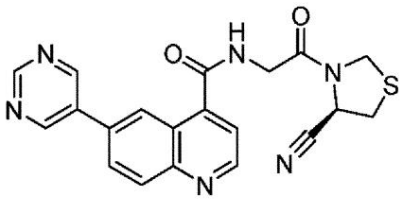
工程ｂ）（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の粗製の６－（ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（６０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１０９ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１６７ｍＬ、０．９６ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（８ｍＬ、ａｑ）で洗浄した。有機相を、相分離器に通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｖ、（勾配０～５０％）により精製して、標題の化合物（２８ｍｇ、２９％）を得た；$C_{21}H_{18}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　$[M+H]^+$計算値：４０４．１１７６、実測値：４０４．１１４０；^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．２０（ｔ，１Ｈ），９．０９（ｄ，１Ｈ），９．０２（ｄ，１Ｈ），８．８２（ｄ，１Ｈ），８．６５（ｄｄ，１Ｈ），８．３６－８．１９（ｍ，３Ｈ），７．６２（ｄ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，１Ｈ），５．３７（ｄｄ，１Ｈ），４．８２（ｄｄ，２Ｈ），４．３７（ｄ，２Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，溶媒との重複）．

【０９１５】

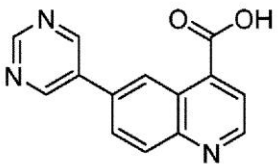
実施例１２７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（ピリミジン－５－イル）－キノリン－４－カルボキサミド

【化６４９】



工程ａ）６－（ピリミジン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化６５０】



１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（６０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ピリミジン－５－イルボロン酸（３２ｍｇ、０

．２６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１９４ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンの雰囲気下にて室温で一晩撹拌した。水を反応混合物に加え、水相をＥｔＯＡｃで洗浄した。水相を、ａｑＨＣｌ（２Ｍ）でｐＨ３まで酸性化し、ＤＣＭで洗浄し、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た。

【０９１６】

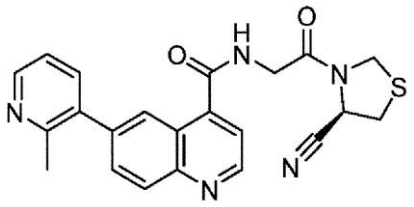
工程ｂ）（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（ピリミジン－５－イル）－キノリン－４－カルボキサミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の粗製の６－（ピリミジン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（６０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１０９ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１．０４ｍＬ、５．９７ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（８ｍＬ、ａｑ）で洗浄した。有機相を、相分離器に通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｖ、（勾配：０～５０％）により精製して、標題の化合物（４０ｍｇ、４２％）を得た；$C_{20}H_{17}N_6O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　$[M+H]^+$計算値：４０５．１１２８、実測値：４０５．１１３６；^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．３３（ｓ，２Ｈ），９．２６（ｓ，１Ｈ），９．２３（ｔ，１Ｈ）９．０５（ｄ，１Ｈ），８．８７（ｄ，１Ｈ），８．３３－８．２３（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄ，１Ｈ），５．３６（ｄｄ，１Ｈ），４．８２（ｄｄ，２Ｈ），４．３７（ｄｄ，２Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，溶媒との重複）．

【０９１７】

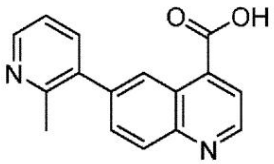
実施例１２８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－メチルピリジン－３－イル）－キノリン－４－カルボキサミド

【化６５１】



工程ａ）６－（２－メチルピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化６５２】



標題の化合物を、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（６０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及び（２－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（３６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）から実施例１２７　工程ａ）に記載されるとおりに調製して、粗生成物として標題の化合物を得た。

【０９１８】

工程ｂ）（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－メチルピリジン－３－イル）－キノリン－４－カルボキサミド

標題の化合物を、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及び粗製の６－（２－メチルピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸から実施例１２７　工程ｂ）について記載されるとおりに調製し

て、標題の化合物（３８ｍｇ、４０％）を得た；$C_{22}H_{20}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４１８．１３３２、実測値：４１８．１３５０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１６（ｔ，１Ｈ），９．０４（ｄ，１Ｈ），８．５５（ｄｄ，１Ｈ），８．３７（ｄ，１Ｈ），８．１９（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，１Ｈ），７．８０（ｄ，１Ｈ），７．６４（ｄ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．７７（ｄｄ，２Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），３．４０－３．３５（ｍ，溶媒との重複），２．５２（ｓ，３Ｈ）．

【０９１９】

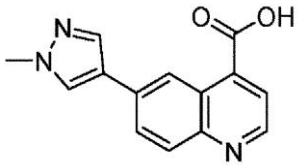
実施例１２９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６５３】



工程ａ）６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化６５４】



標題の化合物を、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（６０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及び（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（３３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）から実施例１２７　工程ａ）に記載されるとおりに調製して、粗生成物として標題の化合物を得た。

【０９２０】

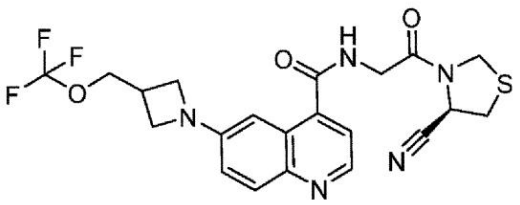
工程ｂ）（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

標題の化合物を、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及び粗製の６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボン酸から実施例１２７　工程ｂ）について記載されるとおりに調製して、標題の化合物（３９ｍｇ、４１％）を得た；$C_{20}H_{19}N_6O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４０７．１２８４、実測値：４０７．１２８６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１４（ｔ，１Ｈ），８．８８（ｄ，１Ｈ），８．７４（ｄ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１１－８．０３（ｍ，３Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，１Ｈ），４．８３（ｄｄ，２Ｈ），４．３７（ｄ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．５１－３．３７（ｍ，２Ｈ）．

【０９２１】

実施例１３０：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（（トリフルオロメトキシ）－メチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６５５】

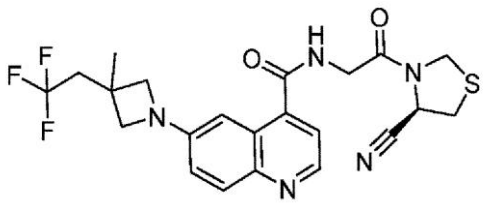


ＤＩＰＥＡ（４１５μＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の６－（３－（（トリフルオロメトキシ）メチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２４８（１５５ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１９７ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１９３ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２７３ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２０℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、$NaHCO_3$（４０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：３２～５２％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０９０ｇ、３９％）を得た；$C_{21}H_{21}F_3N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４８０．１３１２、実測値：４８０．１２９２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９５（ｔ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），７．１８－７．０７（ｍ，２Ｈ），５．３５－５．２６（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．３４（ｄ，２Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），４．０６（ｔ，２Ｈ），３．７９－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３５（ｍ，溶媒との重複），３．２１－３．０４（ｍ，２Ｈ）．

【０９２２】

実施例１３１：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メチル－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６５６】



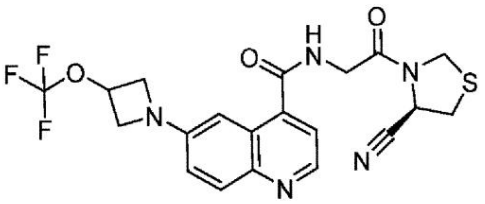
ＤＩＰＥＡ（４０４μＬ、２．３１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の６－（３－メチル－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２５０（１５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１９２ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１８７ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２６６ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２０℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、$NaHCO_3$（４０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：３３～５５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０８０ｇ、３６％）を得た；$C_{22}H_{23}F_3N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４７

８．１５１８、実測値：４７８．１５２４ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．９３（ｔ，１Ｈ），８．６１（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），７．１８－７．０７（ｍ，２Ｈ），５．２９（ｄｄ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，２Ｈ），３．８４（ｄ，２Ｈ），３．７２（ｄ，２Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．７２（ｑ，２Ｈ），１．４６（ｓ，３Ｈ）．

【０９２３】

実施例１３２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（トリフルオロメトキシ）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６５７】

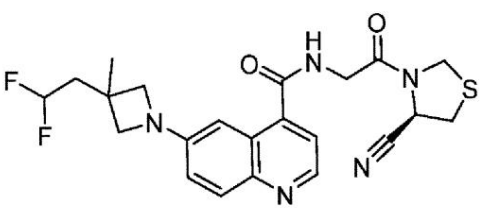


ＤＩＰＥＡ（７８３μＬ、４．４８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の６－（３－（トリフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２５２（２８０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３７２ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３６４ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（５１６ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２５℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：３１～５１％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２７ｇ、６５％）を得た；Ｃ$_{20}$Ｈ$_{19}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値：４６６．１１５６、実測値：４６６．１１５２ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．００（ｔ，１Ｈ），８．６８（ｄ，１Ｈ），７．９２（ｄ，１Ｈ），７．４３（ｄ，１Ｈ），７．３３（ｄ，１Ｈ），７．１９（ｄｄ，１Ｈ），５．４５－５．２９（ｍ，２Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．４０（ｄｄ，２Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），４．０５（ｄｄ，２Ｈ），３．４６－３．３４（ｍ，溶媒との重複）．

【０９２４】

実施例１３３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６５８】



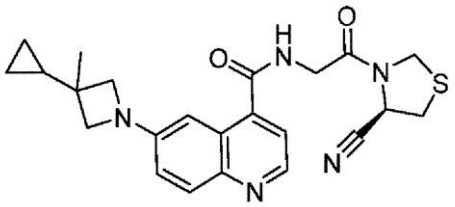
ＤＩＰＥＡ（３５６μＬ、２．０４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２５４（１２５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）

－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１２７ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１６５ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２３５ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２５℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、ＮａＨＣＯ$_3$（４０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：２９～４９％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１１ｇ、５９％）を得た；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{24}$Ｆ$_2$Ｎ$_5$Ｏ$_2$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４６０．１６１４、実測値：４６０．１５８２　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），７．２６－７．００（ｍ，２Ｈ），６．２５（ｔ，１Ｈ），５．４５－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），３．８４（ｄ，２Ｈ），３．６９（ｄ，２Ｈ），３．４０－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．２４（ｔｄ，２Ｈ），１．４３（ｓ，３Ｈ）．

【０９２５】

実施例１３４：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－シクロプロピル－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６５９】

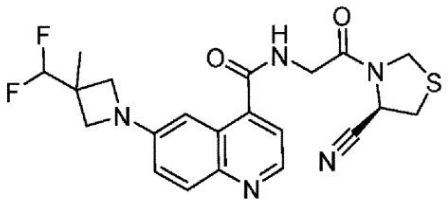


ＤＩＰＥＡ（２４７μＬ、１．４２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の６－（３－シクロプロピル－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２５６（８０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１１８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１１５ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１６３ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２０℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、ＮａＨＣＯ$_3$（４０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×２５ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｉ、（勾配：５５～６５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０５０ｇ、４０％）を得た；Ｃ$_{23}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_5$Ｏ$_2$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３６．１８０２、実測値：４３６．１８０６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９６（ｔ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），７．１８（ｄ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，１Ｈ），５．８３－５．３０（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），３．５７（ｓ，４Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，溶媒との重複），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．１０－０．９８（ｍ，１Ｈ），０．４９－０．３９（ｍ，２Ｈ），０．３５－０．２０（ｍ，２Ｈ）．

【０９２６】

実施例１３５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ジフルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６６０】

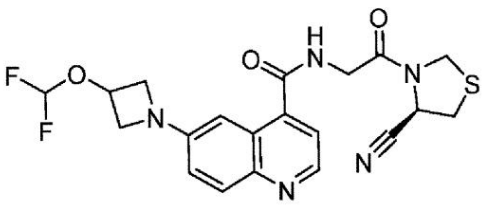


ＤＩＰＥＡ（２８４μＬ、１．６３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の６－（３－（ジフルオロメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２５８（９５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１３５ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１３２ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１８７ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２０℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、$NaHCO_3$（４０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ａ、（勾配：３２～６２％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０８３ｇ、５７％）を得た；$C_{21}H_{22}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４６．１４５６、実測値：４４６．１４３８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９８（ｔ，１Ｈ），８．６５（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），７．２６－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．２９（ｔ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），４．０１（ｄ，２Ｈ），３．７３（ｄ，２Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，３Ｈ）．

【０９２７】

実施例１３６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ジフルオロメトキシ）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６６１】



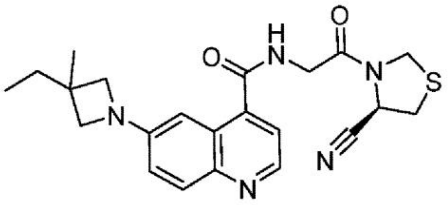
ＤＩＰＥＡ（５６４μＬ、３．２３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（３－（ジフルオロメトキシ）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２６０（１９０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２０１ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２６２ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（３７１ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に３０℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、$NaHCO_3$（４０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：２４～４４％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２４２ｇ、８４％）を得た；$C_{20}H_{20}F_2N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４８．１２５０、実測値：４４８．１２４６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９８（ｔ，１Ｈ），

８．６６（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．４３（ｄ，１Ｈ），７．２７（ｄ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，１Ｈ），６．８１（ｔ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），５．２０－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．４６－４．１６（ｍ，４Ｈ），３．９３（ｄｄ，２Ｈ），３．４５－３．３６（ｍ，溶媒との重複）．

【０９２８】

実施例１３７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エチル－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６６２】

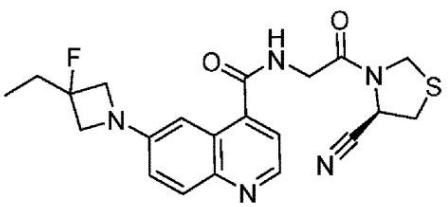


ＤＩＰＥＡ（３７２μＬ、２．１３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（６ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）中の６－（３－エチル－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２６２（１１５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１７７ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１７２ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２４５ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２０℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、$NaHCO_3$（３０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）中で溶解させた。相を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｉ、（勾配：６０～７８％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１１０ｇ、６１％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２４．１８０２、実測値：４２４．１８０２；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０２－８．９０（ｍ，１Ｈ），８．６１（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），７．１７（ｄ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），３．７０（ｄｄ，２Ｈ），３．６２（ｄ，２Ｈ），３．４３　－３．３４（ｍ，溶媒との重複），１．６３（ｑ，２Ｈ），１．２７（ｓ，３Ｈ），０．９０（ｔ，３Ｈ）．

【０９２９】

実施例１３８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エチル－３－フルオロ－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６６３】



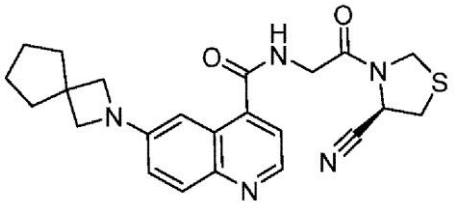
ＭｅＣＮ（８ｍＬ）中のＴ３Ｐ（１．４８ｇ、２．３３ｍｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中の５０％）の溶液を、ＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）中の６－（３－エチル－３－フルオロアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２６４（１６０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、（

Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１２１ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３０６μＬ、１．７５ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２０℃で加え、反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、水（２５ｍＬ）及び飽和塩水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：２８～４８％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０５０ｇ、２０％）を得た；$C_{21}H_{23}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４２８．１５５０、実測値：４２８．１５５０；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９８（ｔ，１Ｈ），８．６５（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），７．３３（ｄ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），４．１５－３．９７（ｍ，４Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．８０（ｍ，２Ｈ），０．９８（ｔ，３Ｈ）．

【０９３０】

実施例１３９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６６４】

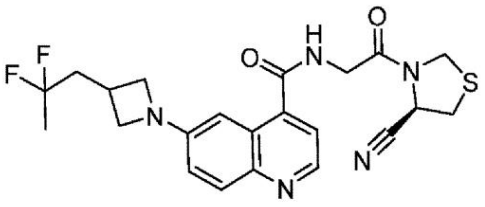


ＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）中のＴ３Ｐ（１．３５ｇ、２．１３ｍｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中の５０％）の溶液を、ＭｅＣＮ（８ｍＬ）中の６－（２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２６６（１５０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１１０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２７８μＬ、１．５９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加え、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、飽和塩水（２５ｍＬ）及び水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｏ、（勾配：５７～６７％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０５０ｇ、２２％）を得た；$C_{23}H_{26}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４３６．１８０２、実測値：４３６．１８２６；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９３（ｔ，１Ｈ），８．６１（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），７．１８（ｄ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），３．８１（ｓ，４Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，溶媒との重複），１．８９－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．５０（ｍ，４Ｈ）．

【０９３１】

実施例１４０：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２－ジフルオロプロピル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６６５】

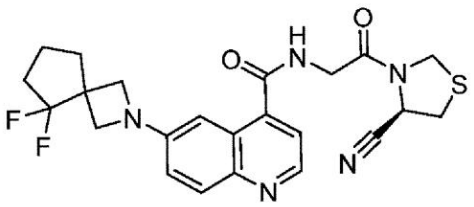


ＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）中のＴ３Ｐ（８３１ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中の５０％）の溶液を、ＭｅＣＮ（８ｍＬ）中の６－（３－（２，２－ジフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２６８（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（６８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１７１μＬ、０．９８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加え、反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（２５ｍＬ）及び飽和塩水（２５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：２９～４９％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０５０ｇ、３３％）を得た；$C_{22}H_{24}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４６０．１６１４、実測値：４６０．１６００；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９５（ｔ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），７．１７－７．０７（ｍ，２Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），４．１６（ｔ，２Ｈ），３．６６（ｔ，２Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，溶媒との重複），３．１２－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｔｄ，２Ｈ），１．６３（ｔ，３Ｈ）．

【０９３２】

実施例１４１：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，５－ジフルオロ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６６６】



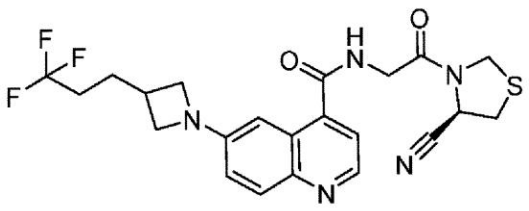
ＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）中のＴ３Ｐ（６３９ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中の５０％）を、ＭｅＣＮ（８．０ｍＬ）中の６－（５，５－ジフルオロ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２７０（１６０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１０４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２６３μＬ、１．５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２０℃で加え、反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ）で希釈し、水（７５ｍＬ）及び飽和塩水（７５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：３１～５１％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０５０ｇ、２１％）を得た；$C_{23}H_{24}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４７２．１６１４、実測値：４７２．１６１２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９７（ｔ，１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），７．３１（

ｄ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），４．１２－４．００（ｍ，２Ｈ），３．８４（ｄ，２Ｈ），３．４８－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．２２－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．８３－１．６５（ｍ，２Ｈ）．

【０９３３】

実施例１４２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（３，３，３－トリフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６６７】

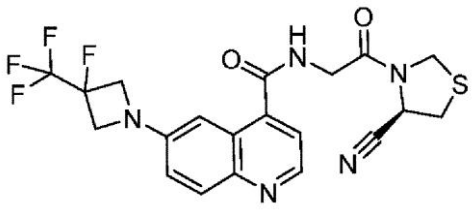


ＭｅＣＮ（４ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）中の６－（３－（３，３，３－トリフルオロプロピル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２７２（１１０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１０６ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（９８ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（７８ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１７８μＬ、１．０２ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：２８～３８％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１１０ｇ、６８％）を得た；$C_{22}H_{23}F_3N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４７８．１５１８、実測値：４７８．１５２０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．５６（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．４８（ｄ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．８５－４．７０（ｍ，溶媒との重複），４．３８（ｓ，２Ｈ），４．２５－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｄｄ，２Ｈ），３．４９－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｑ，２Ｈ）．

【０９３４】

実施例１４３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６６８】



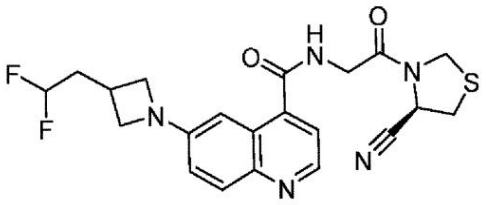
ＭｅＣＮ（６ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）中の６－（３－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２７４（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（９２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（７３ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１６７μＬ、０．９５ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃで希

釈し、水で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：３１～４１％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１１０ｍｇ、７４％）を得た；$C_{20}H_{18}F_4N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４６８．１１１２、実測値：４６８．１１２４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．６６（ｄ，１Ｈ），７．９７（ｄ，１Ｈ），７．５６－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄｄ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．８５－４．６６（ｍ，溶媒との重複），４．６１－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．４４－４．２５（ｍ，４Ｈ），３．５２－３．３３（ｍ，２Ｈ）．

【０９３５】

実施例１４４：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６６９】

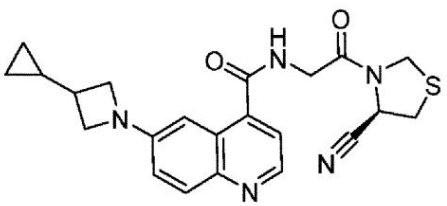


ＭｅＣＮ（４ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）中の６－（３－（２，２－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２７６（１１０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１１７ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１０８ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（７６ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９７μＬ、１．１３ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：２１～３１％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１２８ｍｇ、７６％）を得た；$C_{21}H_{22}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４６．１４５６、実測値：４４６．１４４２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．５７（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），７．３０－７．１０（ｍ，２Ｈ），５．９８（ｔｔ，１Ｈ），５．４０－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．４５－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｔ，２Ｈ），３．８２－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．１２（ｍ，２Ｈ）．

【０９３６】

実施例１４５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－シクロプロピルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６７０】



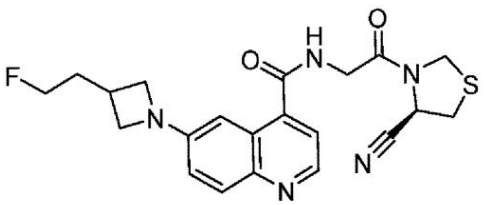
ＭｅＣＮ（６ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）中の６－（３－シクロプロピルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２７８（１１０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）

、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１２８ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１１８ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（８３ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２１５μＬ、１．２３ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：１９～４０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１３０ｍｇ、７５％）を得た；$C_{22}H_{24}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４２２．１６４６、実測値：４２２．１６３８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．５５（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），７．２２－７．０９（ｍ，２Ｈ），５．３９－５．３１（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７０（ｍ，２Ｈ），４．３８（ｄ，２Ｈ），４．１２（ｔ，２Ｈ），３．７２（ｄｄ，２Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．３５（ｍ，１Ｈ），１．１８－０．９９（ｍ，１Ｈ），０．５９－０．４６（ｍ，２Ｈ），０．２８－０．１７（ｍ，２Ｈ）．

【０９３７】

実施例１４６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２－フルオロエチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６７１】

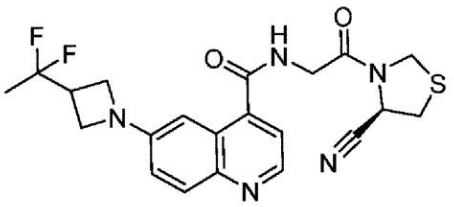


ＭｅＣＮ（８ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）中の６－（３－（２－フルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２８０（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１１４ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１０５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（８４ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９１μＬ、１．０９ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：１８～２８％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１２０ｍｇ、７７％）を得た；$C_{21}H_{23}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４２８．１５５０、実測値：４２８．１５５８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．５６（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），７．２５－７．１０（ｍ，２Ｈ），５．３７－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．７３（ｍ，２Ｈ），４．６０（ｔ，１Ｈ），４．４９－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２０（ｔ，２Ｈ），３．７４（ｔ，２Ｈ），３．５５－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．００－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｑ，１Ｈ），２．０３（ｑ，１Ｈ）．

【０９３８】

実施例１４７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（１，１－ジフルオロエチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６７２】



ＭｅＣＮ（８ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）中の６－（３－（１，１－ジフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２８２（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１０７ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（９８ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（７９ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１７９μＬ、１．０３ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水（３×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）でトリチュレートし、沈殿物を濾過により回収し、真空下で乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（１１５ｍｇ、７５％）を得た；$C_{21}H_{22}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４６．１４５６、実測値：４４６．１４４８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９７（ｔ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），７．２４（ｄ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，１Ｈ），５．３５－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．６９（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，２Ｈ），４．１５－４．００（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，溶媒との重複），１．６６（ｔ，３Ｈ）．

【０９３９】

実施例１４８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－イソプロピルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６７３】



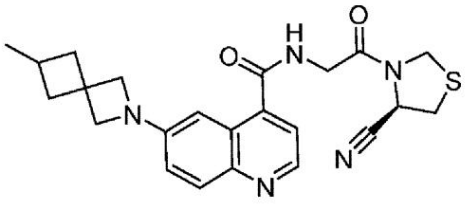
ＤＩＰＥＡ（３．１ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（６ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）中の６－（３－イソプロピルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２８４（２３７ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２７３ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．１８ｇ、８．７５ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１．６８ｍｇ、８．７５ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和$NaHCO_3$（２００ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：２２～３８％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（１８３ｍｇ、４９％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４２４．１８０２、実測値：４２４．１７９８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９５（ｔ，１Ｈ），８．６１（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），７．１８（ｄ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），４．１０－３．９８（ｍ，２Ｈ）

，３．７０－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，溶媒との重複），２．４８－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．６０（ｍ，１Ｈ），０．８９（ｄ，６Ｈ）．

【０９４０】

実施例１４９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６７４】

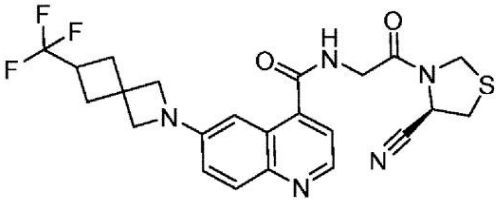


ＤＩＰＥＡ（４．２ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（６－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２８６（３３７ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３７２ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．６１ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２．２９ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２５０ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：２７～３９％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（８１ｍｇ、１５％）を得た；Ｃ$_{23}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_5$Ｏ$_2$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３６．１８０２、実測値：４３６．１８０８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９２（ｔ，１Ｈ），８．６１（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），７．１６（ｄ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，２Ｈ），３．４５－３．３７（ｍ，溶媒との重複），２．４１－２．１９（ｍ，３Ｈ），１．８６－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．０５（ｄ，３Ｈ）．

【０９４１】

実施例１５０：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－（トリフルオロメチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６７５】



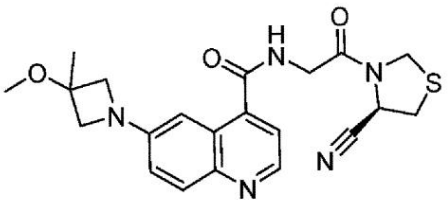
ＤＩＰＥＡ（２．３９ｍＬ、１３．７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（６ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）中の６－（６－（トリフルオロメチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２８８（２３０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２１３ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（９２４ｍｇ、６．８４ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１．３１ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）に２５℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３００ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ

（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：２６～４０％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（１８５ｍｇ、５５％）を得た；$C_{23}H_{23}F_3N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４９０．１５１８、実測値：４９０．１５１０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９６（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），７．２２－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．５５－３．３４（ｍ，溶媒との重複），３．２１－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．４０（ｍ，溶媒との重複），２．３４－２．２４（ｍ，２Ｈ）．

【０９４２】

実施例１５１：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メトキシ－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６７６】

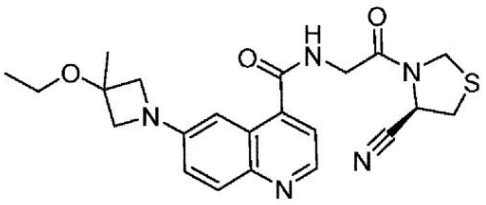


ＴＥＡ（３．１３ｍＬ、２２．５ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）及びＭｅＣＮ（６ｍＬ）中の６－（３－メトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２９０（３０６ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３５０ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．５２ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２．１５ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃で加え、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和$NaHCO_3$（２５０ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：１３～２３％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（１２６ｍｇ、２６％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５９６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９７（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），７．２５（ｄ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），３．９３－３．７８（ｍ，４Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，溶媒との重複），３．２２（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｓ，３Ｈ）．

【０９４３】

実施例１５２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エトキシ－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６７７】

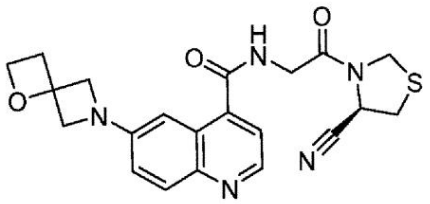


ＤＩＰＥＡ（３．９８ｍＬ、２２．８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（３－エトキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２９２（３２６ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３５５ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．５４ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２．１９ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２５０ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：１３～２８％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（２５１ｍｇ、４９％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７５４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９５（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），７．２４（ｄ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），３．９０－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．５０－３．３３（ｍ，溶媒との重複），１．５１（ｓ，３Ｈ），１．１３（ｔ，３Ｈ）．

【０９４４】

実施例１５３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６７８】



ＤＩＰＥＡ（６２０μＬ、３．５５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の６－（１－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２９４（１９２ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２５１ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２８８ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（４０９ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に３０℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、ＮａＨＣＯ$_3$（４０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の混合物中で溶解させた。水層をＥｔＯＡｃ（４×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：１５～３５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（９０ｍｇ、３０％）を得た；$C_{21}H_{22}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４２４．１４３８、実測値：４２４．１４４８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１０－８．９０（ｍ

，１Ｈ），８．６５（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），７．２４（ｄ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，１Ｈ），５．４５－５．３３（ｍ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ），４．７３（ｄ，１Ｈ），４．４７（ｔ，２Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），４．２４（ｄ，２Ｈ），４．０３（ｄ，２Ｈ），３．６０－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｔ，２Ｈ）．

【０９４５】

実施例１５４：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－エチル－３－ヒドロキシ－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６７９】

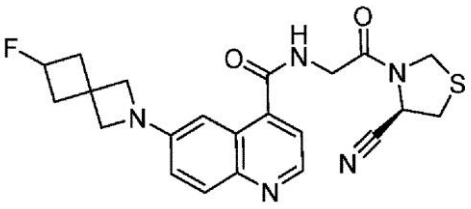


Ｔ３Ｐ（１．４０ｇ、２．２０ｍｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中の５０％）を、ＭｅＣＮ（８ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）中の６－（３－エチル－３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２９６（１５０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１１４ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２８９μＬ、１．６５ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃で加え、反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、飽和塩水（１５ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：１５～３５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（５０ｍｇ、２１％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５８６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．９５（ｔ，１Ｈ），８．６１（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），７．１７（ｄ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），４．００－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｄ，２Ｈ），３．５０－３．３４（ｍ，溶媒との重複），１．７４（ｑ，２Ｈ），０．９４（ｔ，３Ｈ）．

【０９４６】

実施例１５５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－フルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６８０】



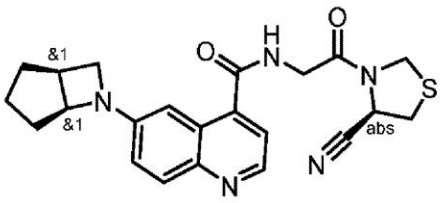
ＤＩＰＥＡ（３．３６ｍＬ、１９．２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（６ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）中の６－（６－フルオロ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体２９８（２７５ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２９９ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．３０ｇ、９．６１ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１．８４ｇ、９．６１

ｍｍｏｌ）の溶液に２５℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２５０ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：１６～３０％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（１４２ｍｇ、３４％）を得た；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{23}$ＦＮ$_5$Ｏ$_2$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１５５０、実測値：４４０．１５５６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９４（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），７．２３－７．０２（ｍ，２Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），５．２０　－４．８０（ｍ，２Ｈ），４．７５－４．５９（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），３．９６（ｄ，４Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．２５（ｍ，２Ｈ）．

【０９４７】

実施例１５６：６－（（１ＲＳ，５ＲＳ）－６－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６８１】

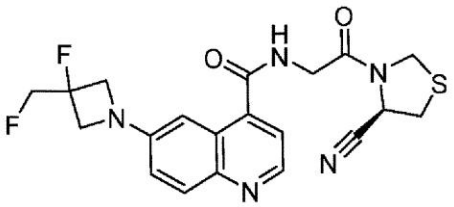


ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－（６－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３００（１００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液を、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１５５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２８３ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９３ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を２５℃で６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭＯＨ、１８：１）に続いて、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｔ、（勾配：３０～５０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（８６ｍｇ、５５％）を得た；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_5$Ｏ$_2$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４２２．１６４６、実測値：４２２．１６４０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９１（ｔ，１Ｈ），８．５４（ｄ，１Ｈ），７．８２（ｄ，１Ｈ），７．３５（ｄ，１Ｈ），７．１２－６．９９（ｍ，２Ｈ），５．４０－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．７７－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．２７（ｄ，２Ｈ），３．９５（ｔ，１Ｈ），３．５０（ｄｄ，１Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，溶媒との重複），３．１５－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．１４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．６２－１．３３（ｍ，２Ｈ）．

【０９４８】

実施例１５７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６８２】

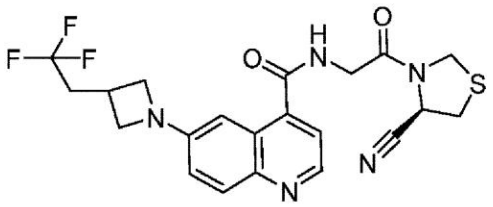


ＤＩＰＥＡ（５６５μＬ、３．２３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（３－フルオロ－３－（フルオロメチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３０３（９０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１０１ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２４８ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（３１０ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に加え、反応混合物を１８℃で１５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、$NaHCO_3$（３０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）中で溶解させた。水層をＥｔＯＡｃ（５×７５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：２２～４２％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（３５ｍｇ、２５％）を得た；$C_{20}H_{20}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４３２．１３００、実測値：４３２．１２９４；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１０－８．９０（ｍ，１Ｈ），８．６８（ｄ，１Ｈ），７．９４（ｄ，１Ｈ），７．４４（ｄ，１Ｈ），７．３５（ｄ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，１Ｈ），５．４０－５．２４（ｍ，１Ｈ），５．０３－４．６８（ｍ，４Ｈ），４．３５－３．９８（ｍ，６Ｈ），３．４１（ｍ，溶媒との重複）．

【０９４９】

実施例１５８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（２，２，２－トリフルオロエチル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６８３】

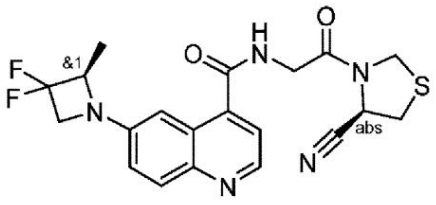


ＤＩＰＥＡ（１．８０ｍＬ、１０．３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（８ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）中の６－（３－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３０５（３２０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３２１ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（７９０ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（９８９ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２８℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、$NaHCO_3$（６０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で溶解させた。水層をＥｔＯＡｃ（６×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：３２～４５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２５０ｍｇ、５２％）を得た；$C_{21}H_{21}F_3N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４６４．１３６２、実測値：４６４．１３６０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９４（ｔ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），７．１８－７．０７（ｍ，２Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，２Ｈ），４．１５（ｔ，２Ｈ），３．７１（ｔ，２Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．１５－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．５８（ｍ，２Ｈ）．

【０９５０】

実施例１５９：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（ＲＳ）－３，３－ジフルオロ－２－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６８４】

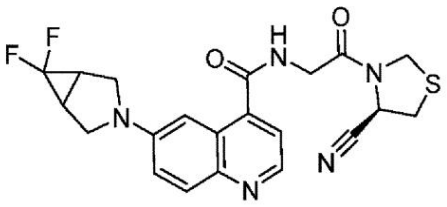


ＤＩＰＥＡ（２．３６ｍＬ、１３．５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（３，３－ジフルオロ－２－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３０７（１８８ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２１０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．０４ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１．３０ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）の混合物に２０℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を飽和$NaHCO_3$（２５０ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：２５～５０％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（１６９ｍｇ、５８％）を得た；$C_{20}H_{20}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４３２．１３００、実測値：４３２．１３０６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．７２（ｄ，１Ｈ），７．９６（ｄ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄ，１Ｈ），７．２７（ｄｄ，１Ｈ），５．４５－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ），４．７８－４．４９（ｍ，３Ｈ），４．３７－４．１５（ｍ，３Ｈ），３．４２－３．３２（ｍ，溶媒との重複），１．５２（ｄ，３Ｈ）．

【０９５１】

実施例１６０：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６，６－ジフルオロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６８５】



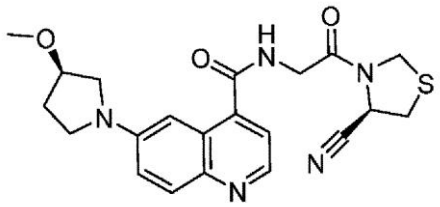
ＤＩＰＥＡ（９５７μＬ、５．４８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（６，６－ジフルオロ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３０９（１５３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１１４ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２１０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２６３ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に１２℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、$NaHCO_3$（３０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）中で溶解させた。水層をＥｔＯＡｃ（５×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：１０～４０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１５０ｍｇ、８６％）を得た；$C_{21}H_{20}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４４．１３００、実測値：４４４．１２８２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９７（ｔ，１Ｈ），８．５９（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），７．３３

－７．２０（ｍ，２Ｈ），５．３６－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．８０－２．６０（ｍ，２Ｈ）．

【０９５２】

実施例１６１：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－メトキシ－ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６８６】

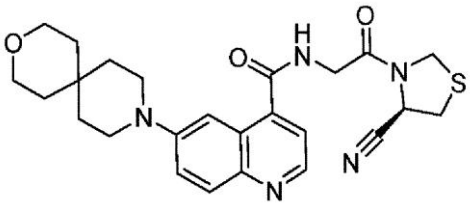


ＨＡＴＵ（３４８ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４１１μＬ、２．３５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－メトキシピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３１１（１６０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及び、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１２２ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加え、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１８：１）に続いて、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：１～３５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（１０８ｍｇ、４２％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５８４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．９２（ｔ，１Ｈ），８．５５（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．４４－７．１９（ｍ，３Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．３８－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．１８（ｍ，溶媒との重複），２．２０－２．００（ｍ，２Ｈ）．

【０９５３】

実施例１６２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６８７】



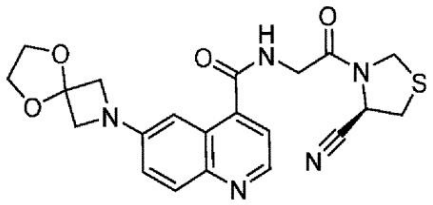
ＭｅＣＮ（６ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）中の６－（３－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３１３（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９５ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（８８ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（７０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１６１μＬ、０．９２ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：３０～４０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（７５ｍｇ、５１％）を得た；$C_{25}H_{30}N_5O_3S$に関するＨＲＭ

Ｓ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値：４８０．２０６４、実測値：４８０．２０５７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．６２（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｄ，１Ｈ），５．３５－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．８０（ｍ，溶媒との重複），４．７７（ｄ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｔ，４Ｈ），３．５４－３．３５（ｍ，６Ｈ），１．７５（ｔ，４Ｈ），１．５８（ｔ，４Ｈ）．

【０９５４】

実施例１６３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６８８】

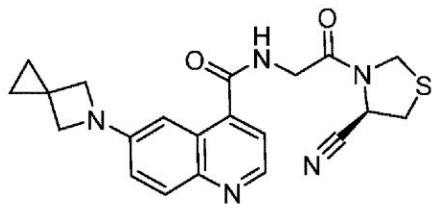


（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２９０ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－（５，８－ジオキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３１５（２００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５３１ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３６１ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を２５℃で４時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１８：１）に続いて、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｂ、（勾配：１８～３８％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（５０ｍｇ、１６％）を得た；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{4}$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋計算値：４４０．１３８８、実測値：４４０．１３９４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．９５（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，２Ｈ），４．０９（ｓ，４Ｈ），３．９５（ｓ，４Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，２Ｈ）．

【０９５５】

実施例１６４：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６８９】



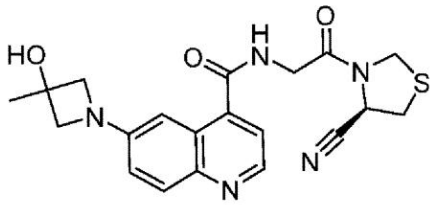
ＤＩＰＥＡ（３．９８ｍＬ、２２．８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中の６－（５－アザスピロ［２．３］ヘキサン－５－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３１７（２９０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシル－チアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（４７４ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１７４６ｍｇ、１１．４０ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２１８６ｍｇ、１１．４０ｍｍｏｌ）の混合物に１５℃で加え、反応混合物を１５℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除

去した。残渣を$NaHCO_3$（１００ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：２０～３５％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（９２ｍｇ、２０％）を得た；$C_{21}H_{22}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４０８．１４８８、実測値：４０８．１５００；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０５－８．９０（ｍ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．４１（ｄ，１Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８８（ｄ，２Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），４．０６（ｓ，４Ｈ），３．４１－３．３５（ｍ，溶媒との重複），１．２７－１．２１（ｍ，１Ｈ），０．６９（ｓ，４Ｈ）．

【０９５６】

実施例１６５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６９０】

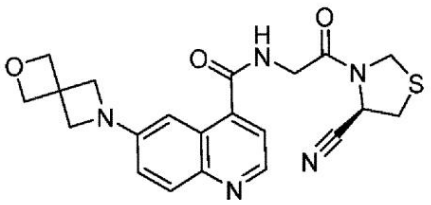


ＤＩＰＥＡ（５７５μＬ、３．２９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中の６－（３－ヒドロキシ－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３１９（８５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１３７ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２５２ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（３１５ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に１５℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、$NaHCO_3$（２０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）中で溶解させた。水層をＥｔＯＡｃ（５×７５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（３×２５ｍＬ）で洗浄した。合わせた水層をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：１５～３５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（２０ｍｇ、１５％）を得た；$C_{20}H_{22}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４１２．１４３８、実測値：４１２．１４２８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９５（ｔ，１Ｈ），８．６１（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），７．２２－７．０６（ｍ，２Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），５．３９－５．２４（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），３．８９（ｄ，２Ｈ），３．７６（ｄ，２Ｈ），３．４８－３．３３（ｄ，溶媒との重複），１．４８（ｓ，３Ｈ）．

【０９５７】

実施例１６６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６９１】

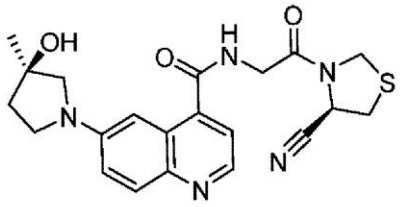


ＤＩＰＥＡ（７４６μＬ、４．２７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３２１（２３１ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２６６ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３４６ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（４９２ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２５℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ＮａＨＣＯ$_3$（４０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で溶解させた。水層をＥｔＯＡｃ（６×７５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：２０～４５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（８０ｍｇ、２２％）を得た；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２４．１４３８、実測値：４２４．１４２８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９４（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，１Ｈ），５．３６（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．８４－４．６４（ｍ，５Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），４．１３（ｓ，４Ｈ），３．４１－３．３６（ｍ，溶媒との重複）．

【０９５８】

実施例１６７：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６９２】



ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３２３（１５０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１４９ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２１１ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１６９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４８１μＬ、２．７５ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：９～１９％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（１２０ｍｇ、５０％）を得た；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１６０４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．４９（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．４６（ｄ，１Ｈ），７．３１（ｄｄ，１Ｈ），７．２４（ｄ，１Ｈ），５．４４－５．２４（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．６７（ｍ，溶媒との重複），４．３

８（ｄ，２Ｈ），３．７２－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．３３（ｍ，４Ｈ），２．１２－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，３Ｈ）．

【０９５９】

実施例１６８：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６９３】

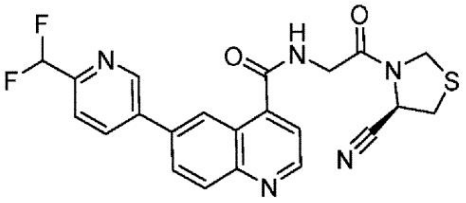


ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３２５（１５０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１４９ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２１１ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１６９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４８１μＬ、２．７５ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：９～２０％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（１２５ｍｇ、５２％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５８１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．４９（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．４６（ｄ，１Ｈ），７．３１（ｄｄ，１Ｈ），７．２４（ｄ，１Ｈ），５．４４－５．２４（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．６７（ｍ，溶媒との重複），４．３８（ｄ，２Ｈ），３．７２－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．３３（ｍ，４Ｈ），２．１２－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，３Ｈ）．

【０９６０】

実施例１６９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－（ジフルオロメチル）－ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６９４】



（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１０４ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１３ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１．１８ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１．１８ｍＬ）中の６－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３２６（７５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（４６ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（０．０７２ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$（ａｑ）及び塩水で逐次的に洗浄した。有機相を、相分離器を使用して乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させた。粗生成物を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｇ、（勾配：２０～２５％）により精製して、標題の化合物（１７ｍｇ、１５％）を

得た；$C_{22}H_{18}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４５４．１１４４、実測値：４５４．１１４０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２９－９．１７（ｍ，２Ｈ），９．０５（ｄ，１Ｈ），８．９２（ｄ，１Ｈ），８．５６（ｄｄ，１Ｈ），８．３３（ｄｄ，１Ｈ），８．２５（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．６５（ｄ，１Ｈ），７．０５（ｔ，１Ｈ），５．３９（ｄｄ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ），４．７４（ｄ，１Ｈ），４．３８（ｔ，２Ｈ）．

【０９６１】

実施例１７０：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６９５】

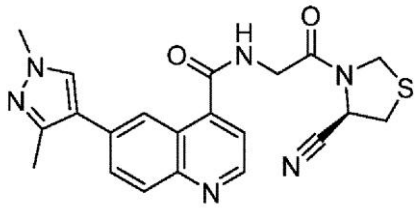


ＤＩＰＥＡ（１．４２ｍＬ、８．１３ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１６ｍＬ）及びＭｅＣＮ（４ｍＬ）中の６－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３２７（０．５６８ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（０．４２２ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（０．７７３ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）及び塩水で逐次的に洗浄した。有機相を乾燥させ、濾過し、減圧で蒸発させ、粗生成物を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｈ、（勾配：２５～３０％）により精製して、標題の化合物（２２０ｍｇ、２５％）を得た；$C_{22}H_{21}N_6O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３３．１４４２、実測値：４３３．１４５４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１０（ｔ，１Ｈ），８．９５（ｄ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，１Ｈ），８．２７（ｄ，１Ｈ），８．１３（ｄ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，１Ｈ），７．４８（ｄ，１Ｈ），５．３８（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７３（ｄ，１Ｈ），４．３３（ｄ，２Ｈ），３．７９（ｔｔ，１Ｈ），３．４５－３．３６（ｍ，溶媒との重複），１．１５－１．１１（ｍ，２Ｈ），１．０５－０．９９（ｍ，２Ｈ）．

【０９６２】

実施例１７１：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６９６】



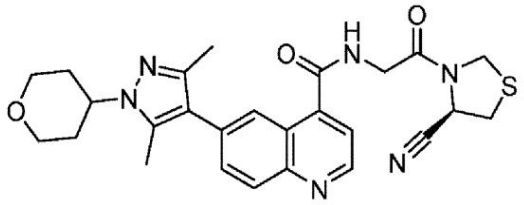
ＨＡＴＵ（２６７ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２９４ｍＬ、１．６８ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）及びＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の６－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３２８（１５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸

塩中間体４（１１７ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｖ、（勾配：０～５０％）により精製して、標題の化合物（９０ｍｇ、３８％）を得た；$C_{21}H_{21}N_6O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２１．１４４２、実測値：４２１．１４５６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１２（ｔ，１Ｈ），８．９２（ｄ，１Ｈ），８．４５（ｄ，１Ｈ），８．１４－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．９４（ｄｄ，１Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），５．３６（ｄｄ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ），４．７３（ｄ，１Ｈ），４．３４（ｑｄ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．３６（ｍ，溶媒との重複），２．４０（ｓ，３Ｈ）．

【０９６３】

実施例１７２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，５－ジメチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６９７】

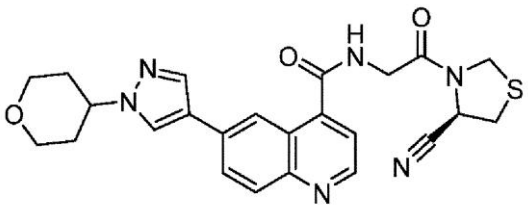


ＨＡＴＵ（５４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６０μＬ、０．３４ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（０．７５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（０．７５ｍＬ）中の６－（３，５－ジメチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３２９（４０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：５～９５％）により精製して、標題の化合物（１５ｍｇ、２６％）を得た；$C_{26}H_{29}N_6O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：５０５．２０１６、実測値：５０５．２０２０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１２（ｔ，１Ｈ），８．９６（ｄ，１Ｈ），８．２７（ｄ，１Ｈ），８．１１（ｄ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，１Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．５１－４．２６（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｄｄ，２Ｈ），３．４９（ｔｔ，２Ｈ），３．４４－３．３９（ｍ，溶媒との重複），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｑｔ，２Ｈ），１．８３（ｔｄｄ，２Ｈ）．

【０９６４】

実施例１７３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６９８】



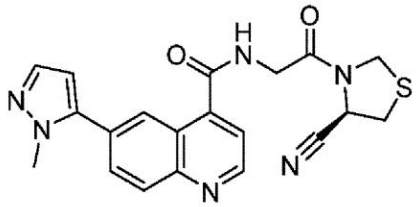
ＨＡＴＵ（３５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０３９ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（０．７５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（０．７５ｍＬ）中の６－（１－

（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３３０（２４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｇ、（勾配：０～５０％）により精製して、標題の化合物（１１ｍｇ、３１％）を得た；$C_{24}H_{25}N_6O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４７７．１７０４、実測値：４７７．１７０６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．１７（ｔ，１Ｈ），８．８８（ｄ，１Ｈ），８．７７（ｄ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．１０（ｍ，２Ｈ），８．０６（ｄ，１Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ），５．４４（ｄｄ，１Ｈ），４．９４（ｄ，１Ｈ），４．７５（ｄ，１Ｈ），４．５２－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｄ，２Ｈ），４．０５－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．３９（ｍ，溶媒との重複），２．１２－１．９４（ｍ，４Ｈ）．

【０９６５】

実施例１７４：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化６９９】

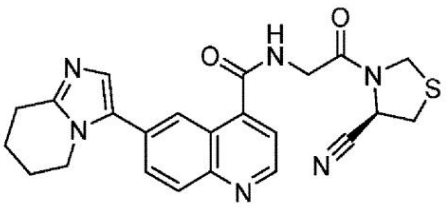


ＨＡＴＵ（５２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０５８ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（０．７ｍＬ）及びＭｅＣＮ（０．７ｍＬ）中の６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３３１（２８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、反応混合物を室温で３６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｈ、（勾配：２２～２７％）により精製して、標題の化合物（１６ｍｇ、３６％）を得た；$C_{20}H_{19}N_6O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４０７．１２８４、実測値：４０７．１２７８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．２１（ｔ，１Ｈ），９．０４（ｄ，１Ｈ），８．５４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，１Ｈ），８．００（ｄ，１Ｈ），７．６４（ｄ，１Ｈ），７．５４（ｂｒｓ，１Ｈ），６．６１（ｂｒｓ，１Ｈ），５．３６（ｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３４（ｑｄ，２Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．４３－３．３５（ｍ，溶媒との重複）．

【０９６６】

実施例１７５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７００】

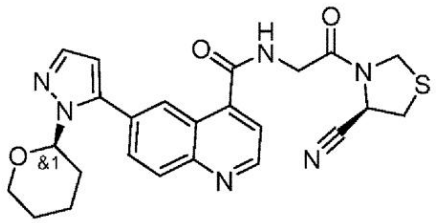


ＨＡＴＵ（４０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０４５ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（０．５ｍＬ）及びＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）中の６－（５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３３３（２５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｈ、（勾配：２７～３２％）に続いて、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｎ、（勾配：５～４５％）により精製して、標題の化合物（５ｍｇ、１３％）を得た：$C_{23}H_{23}N_6O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４７．１５９８、実測値：４４７．１６１９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　９．００（ｄ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，１Ｈ），７．９９（ｄ，１Ｈ），７．７０（ｄ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），５．３４－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．７４（ｍ，溶媒との重複），４．５１－４．２１（ｍ，４Ｈ），３．５２－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｄ，２Ｈ），２．１８－２．０２（ｍ，４Ｈ）．

【０９６７】

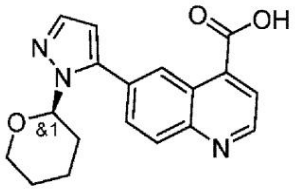
実施例１７６：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－（（ＲＳ）－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７０１】



工程ａ）ｒａｃ－（Ｒ）－６－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化７０２】



１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）及び水（０．３７ｍＬ）中の１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（７７ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（７０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１８１ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物を、一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、標題の化合物（９０ｍｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２４。

【０９６８】

工程ｂ）Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド

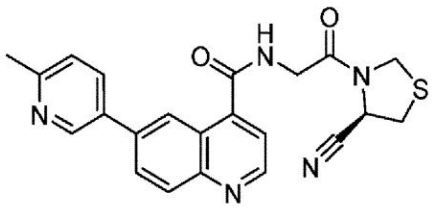
ＨＡＴＵ（１３２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１４６ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の粗製の６－（１－（テ

トラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボン酸（９０ｍｇ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製の化合物を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｃ、（勾配：２７～３２％）により精製して、標題の化合物（７４ｍｇ、５６％）を得た；$C_{24}H_{25}N_6O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４７７．１７０４、実測値：４７７．１７２２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１７（ｔ，１Ｈ），９．０６（ｄ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，１Ｈ），８．００－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．６８－７．６３（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄｄ，１Ｈ），５．３５－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．４０－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｄｔ，１Ｈ），３．４７－３．３６（ｍ，溶媒との重複），２．４８－２．３７（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｓ，１Ｈ），１．８５（ｔ，１Ｈ），１．６３－１．４７（ｍ，３Ｈ）．

【０９６９】

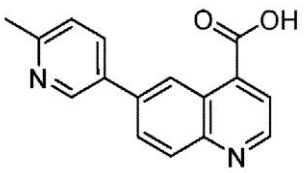
実施例１７７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－メチルピリジン－３－イル）－キノリン－４－カルボキサミド

【化７０３】



工程ａ）６－（６－メチルピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化７０４】



１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２５ｍＬ）中の２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（４７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（５４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２０９ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物を、一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物として標題の化合物（５６ｍｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　２６３。

【０９７０】

工程ｂ）（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－メチルピリジン－３－イル）－キノリン－４－カルボキサミド

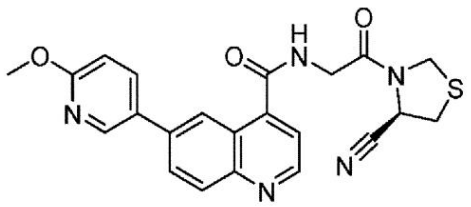
ＨＡＴＵ（１０１ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１１１ｍＬ、０．６４ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の粗製の６－（６－メチルピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸（５６ｍｇ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（４４ｍｇ、０．ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配：０～３０％）により精製して、標題の化合物（３０ｍｇ、３４％）を得た；$C_{22}H_{20}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ

]$^{+}$計算値：４１８．１３３２、実測値：４１８．１３２８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．２０（ｔ，１Ｈ），９．０１（ｄ，１Ｈ），８．９６（ｄ，１Ｈ），８．７８（ｄ，１Ｈ），８．２６－８．１７（ｍ，３Ｈ），７．６２（ｄ，１Ｈ），７．４２（ｄ，１Ｈ），５．３８（ｄｄ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ），４．７４（ｄ，１Ｈ），４．３７（ｄ，２Ｈ），３．４９－３．３８（ｍ，溶媒との重複），２．５５（ｓ，３Ｈ）．

【０９７１】

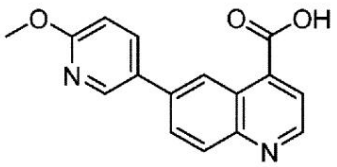
実施例１７８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－メトキシピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７０５】



工程ａ）６－（６－メトキシピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化７０６】



１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の２－メトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（４９ｍｇ、０．ｍｍｏｌ）、６－ブロモキノリン－４－カルボン酸（５３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２０６ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｔｂｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物を、一晩撹拌した。反応混合物を減圧で蒸発させて、粗製の標題の化合物（５８ｍｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２８１。

【０９７２】

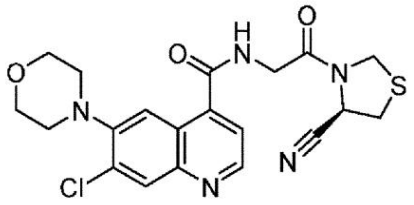
工程ｂ）（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（６－メトキシピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド

ＨＡＴＵ（９８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１０８ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の粗製の６－（６－メトキシピリジン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸（５８ｍｇ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（４３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｃ、（勾配：２５～３０％）に続いて、分取方法ＳＦＣ－Ｅ（勾配：２０～２５％）により精製して、標題の化合物（２３ｍｇ、２５％）を得た；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値：４３４．１２８２、実測値：４３４．１２６８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．１８（ｔ，１Ｈ），８．９９（ｄ，１Ｈ），８．７６（ｄ，１Ｈ），８．６９（ｄ，１Ｈ），８．３０（ｄｄ，１Ｈ），８．２６－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），７．００（ｄ，１Ｈ），５．３８（ｄｄ，１Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ），４．７４（ｄ，１Ｈ），４．４１－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．４８－３．３９（ｍ，溶媒との重複）．

【０９７３】

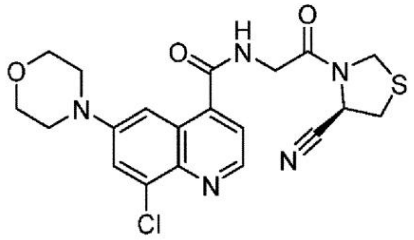
実施例１７９：（Ｒ）－７－クロロ－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）

－２－オキソエチル）－６－モルホリノ－キノリン－４－カルボキサミド
【化７０７】



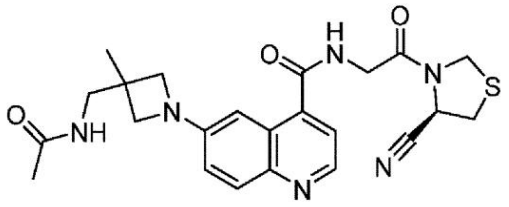
ＤＩＰＥＡ（１０７μＬ、０．６１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍｌ）中の７－クロロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸中間体３３６（６０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（４３ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びＴ３Ｐ（５２１ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中の５０％）に加え、反応混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（１５ｍＬ）及び飽和塩水（１５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：２９～３９％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０５０ｇ、５５％）を得た；$C_{20}H_{21}ClN_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４６．１０４８、実測値：４４６．１０４６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２３－９．０５（ｍ，１Ｈ），８．８８（ｄ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．４１－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．８１（ｔ，４Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，溶媒との重複），３．２０－３．０５（ｍ，４Ｈ）．

【０９７４】
実施例１８０：（Ｒ）－８－クロロ－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－モルホリノ－キノリン－４－カルボキサミド
【化７０８】

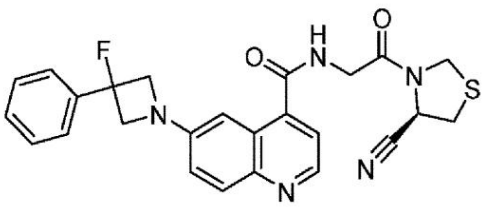


ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中のＴ３Ｐ（６０８ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中の５０％）の溶液を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の８－クロロ－６－モルホリノキノリン－４－カルボン酸中間体３３９（７０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩、中間体４（５０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に２０℃で加え、反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和塩水（２０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：１９～３９％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０６０ｇ、５６％）を得た；$C_{20}H_{21}ClN_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４６．１０４８、実測値：４４６．１０２６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０７（ｔ，１Ｈ），８．７９（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．７１（ｄ，１Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．３９－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｔ，４Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，溶媒と

の重複）．
【０９７５】
実施例１８１：（Ｒ）－６－（３－（アセトアミドメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）－Ｎ－（２－（４－シアノ－チアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド
【化７０９】



（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１．５ｍＬ）中の６－（３－（アセトアミドメチル）－３－メチルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３４１（４０ｍｇ）、ＨＡＴＵ（７３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（８９μＬ、０．５１ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＤＣＭ（１０ｍＬ）及び$NaHCO_3$（７ｍＬ、ａｑ）を加え、反応混合物を、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。粗製の化合物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配５～９５％）により精製して、標題の化合物（３ｍｇ、６％）を得た；$C_{23}H_{27}N_6O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４６７．１８６０、実測値：４６７．１８１８；^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．８９（ｔ，１Ｈ），８．５７（ｄ，１Ｈ），７．９８（ｔ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），７．０７－７．０１（ｍ，２Ｈ），５．３３－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８４（ｄ，１Ｈ），４．６８（ｄ，１Ｈ），４．３１－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｄｄ，２Ｈ），３．５２（ｄ，２Ｈ），３．４５－３．３０（ｍ，溶媒との重複），３．２５（ｄ，２Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ）．
【０９７６】
実施例１８２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フルオロ－３－フェニル－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド
【化７１０】



６－（３－フルオロ－３－フェニルアゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３４３（２２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４８μＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）中で混合した。（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。ＤＣＭ（８ｍＬ）及び$NaHCO_3$（５ｍＬ、ａｑ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。粗製の化合物を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｅ、（勾配：３０～３５％）により精製して、標題の化合物（２．４ｍｇ、７％）を得た；$C_{25}H_{23}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４７６．１５５０、実測値：４７６．１５６０。

【０９７７】
実施例１８３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ｐ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド
【化７１１】



６－（３－（ｐ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３４５（１８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４０μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（０．５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（０．５ｍＬ）中で混合した。（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。ＤＣＭ（５ｍＬ）及び$NaHCO_3$（５ｍＬ、ａｑ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。化合物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配５～９５％）により精製して、標題の化合物（８５ｍｇ、３２％）を得た；$C_{26}H_{26}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４７２．１８０２、実測値：４７２．１８００；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９３（ｔ，１Ｈ），８．６０（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），７．２７－７．２２（ｍ，３Ｈ），７．１６－７．１１（ｍ，３Ｈ），５．２８（ｄｄ，１Ｈ），４．８４（ｄ，１Ｈ），４．６７（ｄ，１Ｈ），４．３７（ｔ，２Ｈ），４．２５（ｄ，２Ｈ），３．９９－３．８５（ｍ，３Ｈ），３．３５－３．２５（ｍ，水との重複），２．２５（ｓ，３Ｈ）．
【０９７８】
実施例１８４：（Ｒ）－６－（６－アセチル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド
【化７１２】



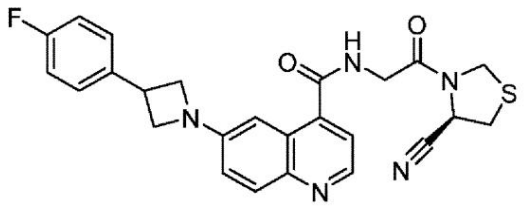
６－（６－アセチル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３４７（９０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１６５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２０２μＬ、１．１６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中で混合した。（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（７２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＤＣＭ（１５ｍＬ）及び$NaHCO_3$（１５ｍＬ、ａｑ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。粗製の化合物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配５～９５％）により精製して、標題の化合物（３７ｍｇ、２８％）を得た；$C_{23}H_{25}N_6O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４６５．１７０４、実測値：４６５．１６９２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９０（ｔ，１Ｈ），８．６０（ｄ，１Ｈ），７．８５（

ｄ，１Ｈ），７．３８（ｄ，１Ｈ），７．１６（ｄ，１Ｈ），７．０８（ｄｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．６８（ｄ，１Ｈ），４．２７（ｓ，４Ｈ），４．０６（ｓ，４Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．３９－３．３０（ｍ，２Ｈ），δ　１．７２（ｓ，３Ｈ）．

【０９７９】

実施例１８５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（４－フルオロフェニル）－アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７１３】



６－（３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３４９（８０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１４２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１７３μＬ、０．９９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中で混合した。（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（６２ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＤＣＭ（１５ｍＬ）及び$NaHCO_3$（１５ｍＬ、ａｑ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。粗製の化合物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配５～９５％）により精製して、標題の化合物（６０ｍｇ、５１％）を得た；$C_{25}H_{23}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４７６．１５５０、実測値：４７６．１５５０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９７（ｔ，１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｄ，１Ｈ），７．２０－７．１１（ｍ，３Ｈ），５．２８（ｄｄ，１Ｈ），４．８４（ｄ，１Ｈ），４．６７（ｄ，１Ｈ），４．３９（ｔ，２Ｈ），４．２７（ｄ，２Ｈ），４．００（ｐ，１Ｈ），３．９１（ｄｑ，２Ｈ），３．３７－３．２７（ｍ，２Ｈ）．

【０９８０】

実施例１８６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－（ｍ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７１４】



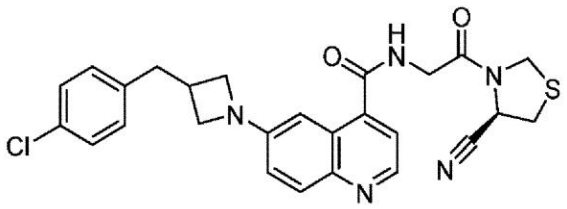
６－（３－（ｍ－トリル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３５１（９０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１６１ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１９７μＬ、１．１３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中で混合した。（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（７０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＤＣＭ（１５ｍＬ）及び$NaHCO_3$（１５ｍＬ、ａｑ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。化合物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（

勾配５～９５％）により精製して、標題の化合物（５８ｍｇ、５１％）を得た；$C_{26}H_{26}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋計算値：４７２．１８０２、実測値：４７２．１７９２；４７１；１８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９７（ｔ，１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．４３（ｄ，１Ｈ），７．２７（ｄ，１Ｈ），７．２３－７．１２（ｍ，４Ｈ），７．０３（ｄ，１Ｈ），５．２８（ｄｄ，１Ｈ），４．８４（ｄ，１Ｈ），４．６７（ｄ，１Ｈ），４．３８（ｔ，２Ｈ），４．２７（ｄ，２Ｈ），３．９９－３．８８（ｍ，３Ｈ），３．３７－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ）．

【０９８１】

実施例１８７：（Ｒ）－６－（３－（４－クロロベンジル）アゼチジン－１－イル）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７１５】



６－（３－（４－クロロベンジル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３５３（８０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１２９ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１５８μＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中で混合した。（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＤＣＭ（１５ｍＬ）及び$NaHCO_3$（１５ｍＬ、ａｑ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。粗製の化合物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ、（勾配５～９５％）により精製して、標題の化合物（１８ｍｇ、１６％）を得た；$C_{26}H_{25}ClN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：５０６．１４１２、実測値：５０６．１４２８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．８９（ｔ，１Ｈ），８．５７（ｄ，１Ｈ），７．８２（ｄ，１Ｈ），７．３６（ｄ，１Ｈ），７．３３－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，２Ｈ），７．１１－７．０３（ｍ，２Ｈ），５．２７－５．２１（ｍ，１Ｈ），４．８２（ｄ，１Ｈ），４．６６（ｄ，１Ｈ），４．２４（ｄ，２Ｈ），３．９９（ｑ，２Ｈ），３．６６－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．２８（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄｔ，１Ｈ），２．９０（ｄ，２Ｈ）．

【０９８２】

実施例１８８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－メチル－３－（（メチルスルホニル）メチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７１６】



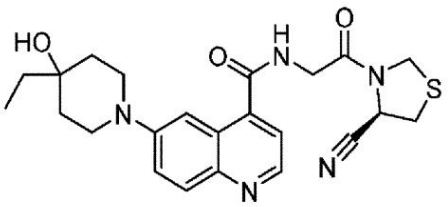
６－（３－メチル－３－（（メチルスルホニル）メチル）アゼチジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３５５（５５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９４ｍｇ

、０．２５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１１５μＬ、０．６６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１．５ｍＬ）中で混合した。（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（４１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＤＣＭ（１０ｍＬ）及び$NaHCO_3$（７ｍＬ、ａｑ）を加え、反応混合物を撹拌し、相分離器に通して濾過し、減圧下で蒸発させた。粗製の化合物を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｅ、（勾配３５～４０％）により精製して、標題の化合物（１９ｍｇ、２４％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_4S_2$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４８８．１４２０、実測値：４８８．１４４２；^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．８９（ｔ，１Ｈ），８．５９（ｄ，１Ｈ），７．８４（ｄ，１Ｈ），７．３８（ｄ，１Ｈ），７．０８（ｄｄ，２Ｈ），５．２８（ｄｄ，１Ｈ），４．８３（ｄ，１Ｈ），４．６７（ｄ，１Ｈ），４．２９－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｄ，２Ｈ），３．７１（ｄ，２Ｈ），３．５９（ｓ，２Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），３．３５－３．２５（ｍ，溶媒との重複），１．５６（ｓ，３Ｈ）．

【０９８３】

実施例１８９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－エチル－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７１７】

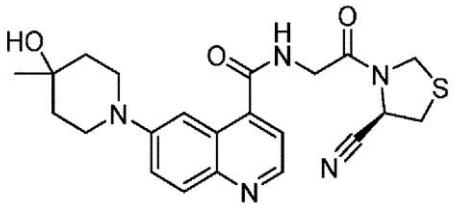


ＤＩＰＥＡ（２６２μＬ、１．５０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（４－エチル－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３５７（９０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１２４ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１２１ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１７２ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２８℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、$NaHCO_3$（３０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）でさらに希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：１３～２３％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０８９ｍｇ、６４％）を得た；$C_{23}H_{28}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４５４．１９０８、実測値：４５４．１９２６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９９（ｔ，１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．７０－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），４．１３（ｂｒｓ，１Ｈ），３．６７－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．１５（ｍ，溶媒との重複），１．６３－１．５４（ｍ，４Ｈ），１．４１（ｑ，２Ｈ），０．８６（ｔ，３Ｈ）．

【０９８４】

実施例１９０：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７１８】

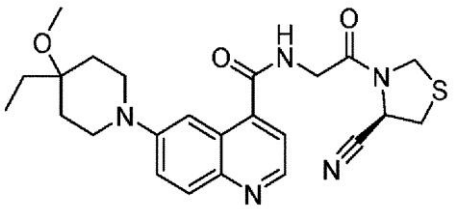


ＤＩＰＥＡ（１８３μＬ、１．０５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（４－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３５９（９０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩（１０９ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）中間体４、ＨＯＢｔ（８０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２８℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃでさらに希釈し、H_2Oで逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ（勾配：１０～１６％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０７５ｇ、４４％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７６０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．６１（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．７５－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．８６－４．７３（ｍ，２Ｈ），４．３８（ｄ，２Ｈ），３．６８－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．３４（ｍ，溶媒との重複），１．８５－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．２６（ｓ，３Ｈ）．

【０９８５】

実施例１９１：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－エチル－４－メトキシ－ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７１９】



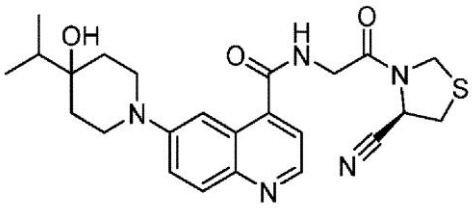
ＤＩＰＥＡ（１４２μＬ、０．８１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（４－エチル－４－メトキシピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３６１（８５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩（８４ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）中間体４、ＨＯＢｔ（６２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（７８ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２８℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）でさらに希釈し、H_2O（２×１５ｍＬ）で逐次的に洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配２０～３１％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０７５ｇ、５９％）を得た；$C_{24}H_{30}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４６８．２０６４、実測値：４６８．２０６６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．６２（ｄ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．７５（ｄ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，１Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．７７（ｄ，１Ｈ），４．３９（ｄ，２Ｈ），３．７５－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．３２（ｍ，溶媒との重複），３．２５－３．１０（ｍ，４

Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５０（ｍ，４Ｈ），０．８８（ｔ，３Ｈ）．

【０９８６】

実施例１９２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－ヒドロキシ－４－イソプロピル－ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７２０】

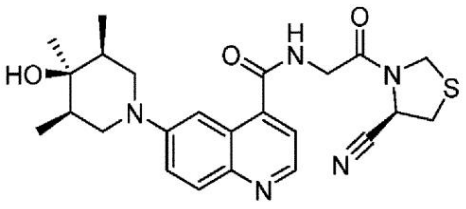


ＤＩＰＥＡ（３８９μＬ、２．２３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（４－ヒドロキシ－４－イソプロピルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３６３（１４０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩（１８５ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）中間体４、ＨＯＢｔ（１８１ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（２５６ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２８℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍＬ、ａｑ）でさらに希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Ｈ$_2$Ｏ（３×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配１８～２８％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１２ｇ、５８％）を得た；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４６８．２０６４、実測値：４６８．２０６８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９９（ｔ，１Ｈ），８．６５（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．７０－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），４．００（ｂｒｓ，１Ｈ），３．８０－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．３４（ｍ，溶媒との重複），３．２１－３．０８（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．４５（ｍ，５Ｈ），０．８６（ｄ，６Ｈ）．

【０９８７】

実施例１９３：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－３，４，５－トリメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７２１】



ＤＩＰＥＡ（１９４μＬ、１．１１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（（３Ｒ，４ｓ，５Ｓ）－４－ヒドロキシ－３，４，５－トリメチルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３６７（７０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩（９２ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）中間体４、ＨＯＢｔ（９０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１２８ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２５℃で加え、反応混合物を２５℃で１５時

間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ、ａｑ）でさらに希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（４×７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Ｈ$_2$Ｏ（３×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配１５～２５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０７８ｇ、７５％）を得た；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４６８．２０６４、実測値：４６８．２０７２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９８（ｔ，１Ｈ），８．６１（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．６８－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，１Ｈ），５．８０－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．２７（ｄ，２Ｈ），４．００（ｓ，１Ｈ），３．６５－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．７９（ｔ，２Ｈ），１．７４－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．０７（ｓ，３Ｈ），１．００－０．８５（ｍ，６Ｈ）．

【０９８８】

実施例１９４：６－（（１Ｒ，５Ｓ）－９－オキサ－３－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノ－チアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７２２】



ＨＡＴＵ（０．１１０ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１．１ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１．１ｍＬ）の混合物中の６－（（１Ｒ，５Ｓ）－９－オキサ－３－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３６９（０．０９８ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２１０ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に室温で加えた。反応物を１分間撹拌した後、中間体４（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩（０．０６０ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８ｍＬ、ａｑ）に続いてＨ$_2$Ｏ（２×２ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ、勾配：０％に続いて１０％）により精製した。残渣をさらに、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｇ（勾配５～３５％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（０．０５３ｇ、４９％）を得た；Ｃ$_{23}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４５２．１７５０、実測値：４５２．１７４６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．０３（ｔ，１Ｈ），８．６６（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．７３－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．２８－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．３７－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．０８－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｄ，２Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４４（ｍ，１Ｈ）．

【０９８９】

実施例１９５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロ－１－メチル－ピペリジン－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７２３】

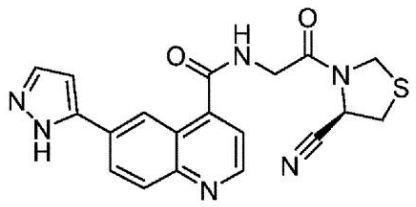


ＤＩＰＥＡ（２００μＬ、１．１４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（６ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）中の６－（４－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３７３（１１０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩（１１９ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）中間体４、ＨＯＢｔ（８８ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１１０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に２５℃で加え、反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで逐次的に希釈した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｉ（勾配２４～３３％）により精製した。残渣をさらに、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｂにより精製して、白色固体として標題の化合物（０．０２５ｇ、１５％）を得た；$C_{22}H_{25}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４２．１７０８、実測値：４４２．１６９８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．９７（ｄ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，１Ｈ），７．７１（ｄ，１Ｈ），５．６８－５．３８（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．７２（ｍ，２Ｈ），４．５２－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．００－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．６５　－２．５０（ｔ，２Ｈ），２．４９－２．３６（ｍ，５Ｈ），２．２５－２．０６（ｍ，２Ｈ）．

【０９９０】

実施例１９６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－キノリン－４－カルボキサミド

【化７２４】

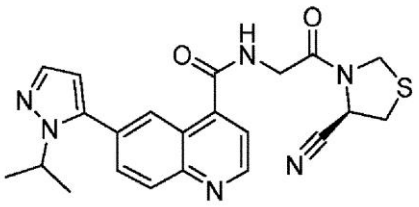


ＥｔＯＡｃ（０．７ｍＬ）及びＭｅＣＮ（０．７ｍＬ）中の６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３７４（３２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＨＡＴＵ（６４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０７０ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を室温で一晩撹拌し、２４時間さらに撹拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｃ（勾配２７～３２％）により精製して、標題の化合物（８．９ｍｇ、１７％）を得た；$C_{19}H_{17}N_6O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：３９３．１１２８、実測値：３９３．１１３０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　８．９１（ｄ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，１Ｈ），８．１３（ｄ，１Ｈ），７．７２（ｄ，１Ｈ），７．６６（ｄ，１Ｈ），７．０６－７．０２（ｍ，１Ｈ），５．４３－５．３８（ｍ，１Ｈ），４．８９－４．７０（ｍ，溶媒との重複），４．５２－４．３９（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３５（ｍ，２Ｈ）．

【０９９１】

実施例１９７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７２５】

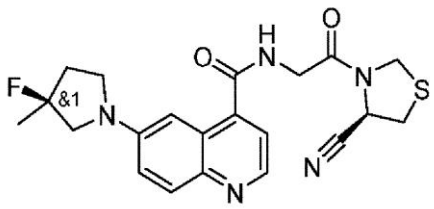


ＥｔＯＡｃ（０．７ｍＬ）及びＭｅＣＮ（０．７ｍＬ）中の６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３７５（５６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（４１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＨＡＴＵ（９５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１０４ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を室温で一晩撹拌し、２４時間さらに撹拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣を、分取ＳＦＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｃ（勾配２７～３２％）により精製して、標題の化合物（２９ｍｇ、３３％）を得た；$C_{22}H_{23}N_6O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３５．１５９８、実測値：４３５．１５９０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１５（ｔ，１Ｈ），８．８７（ｄ，１Ｈ），８．７３（ｄ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．０８（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｄ，１Ｈ），７．４９（ｄ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，１Ｈ），４．９３（ｄ，１Ｈ），４．７４（ｄ，１Ｈ），４．６２－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．３７（ｄ，２Ｈ），３．４５－３．３２（ｍ，溶媒との重複），１．５２－１．４６（ｍ，６Ｈ）．

【０９９２】

実施例１９８：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（ＲＳ）－３－フルオロ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７２６】



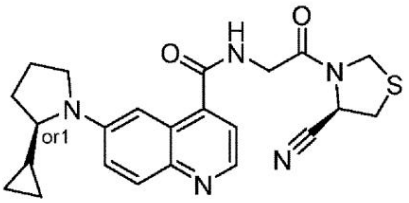
ＤＩＰＥＡ（６１４μＬ、３．５１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中のｒａｃ－（Ｒ）－６－（３－フルオロ－３－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３７７（４３９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１４６ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４０１ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を１０℃で一晩撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（５×２００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：１５～２５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０６４ｇ、４２％）を得た；$C_{21}H_{23}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２８．１５５０、実測値：４２８．１５３８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９９（ｔ，１Ｈ），８．６１（ｄ，１Ｈ），７．９１（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），７．３

６－７．２４（ｍ，２Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３７－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．３４－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５７（ｍ，３Ｈ）．

【０９９３】

実施例１９９：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－２－シクロプロピル－ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１

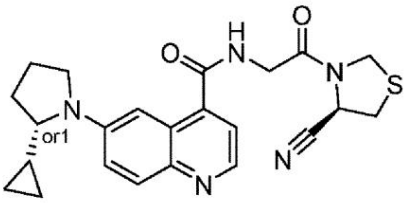
【化７２７】



異性体１

実施例２００：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－２－シクロプロピル－ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体２

【化７２８】



異性体２

ＤＩＰＥＡ（１．５４ｍＬ、８．８１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中のｒａｃ－（Ｒ）－６－（２－シクロプロピルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４２１（３３５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２７５ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４７２ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（５９１ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に加えた。反応混合物を１０℃で一晩撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。残渣を、飽和$NaHCO_3$（８０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の混合物で溶解させた。水層をＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、H_2O（３×７５ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。全ての有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：２３～３５％）により精製した。異性体を、移動相としてヘキサン中の３０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（ＭｅＯＨ中の０．５％ ２Ｍ NH_3）３／１の均一濃度の実行を使用し、且つ２０ｍＬ／分の流速によるＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＡカラム（５μｍ、２５０×２０ ＩＤ ｍｍ）上での分取キラルＨＰＬＣにより分離した；

１番目に溶出する化合物は、黄色固体として標題の化合物異性体１実施例１９９（０．０３０ｇ、４４％）を与えた；$C_{23}H_{26}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３６．１８０２、実測値：４３６．１７９８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．８９（ｔ，１Ｈ），８．５４（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．４３－７．２４（ｍ，３Ｈ），５．４０－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．２７（ｑｄ，２Ｈ），３．９０－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６２ ３．４５（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．１０（ｍ，溶媒

との重複），２．１９－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．０２－０．８７（ｍ，１Ｈ），０．６０－０．４１（ｍ，２Ｈ），０．４０－０．２４（ｍ，１Ｈ），０．２２－０．０８（ｍ，１Ｈ）；
２番目に溶出する化合物は、黄色固体として標題の化合物異性体２実施例２００（０．０２５ｇ、３７％）を与えた；$C_{23}H_{26}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３６．１８０２、実測値：４３６．１７９６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９０（ｔ，１Ｈ），８．５４（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．５０－７．２０（ｍ，３Ｈ），５．８２－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３５－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｔ，１Ｈ），３．４５　－３．１０（ｍ，溶媒との重複），２．１７－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．０５－０．８５（ｍ，１Ｈ），０．５８－０．４０（ｍ，２Ｈ），０．４０－０．２７（ｍ，１Ｈ），０．２３－０．０８（ｍ，１Ｈ）．
【０９９４】
実施例２０１：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１
【化７２９】



異性体１

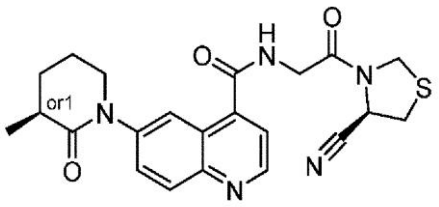
実施例２０２：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体２
【化７３０】



異性体２

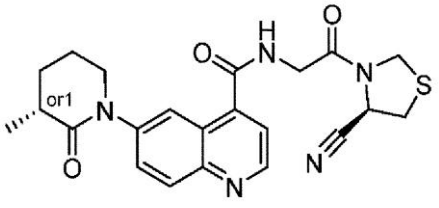
ＤＩＰＥＡ（１８７４μＬ、１０．７３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中のｒａｃ－（Ｒ）－６－（３－メチル－２－オキソピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３７９（２９０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（４４６ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（８２２ｍｇ、５．３６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（１０２８ｍｇ、５．３６ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に１５℃で加えた。反応混合物を５０℃で２時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。残渣を、飽和$NaHCO_3$（６０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の混合物で溶解させた。水層をＥｔＯＡｃ（５×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、H_2O（３×５０ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（４×２５ｍＬ）で抽出した。全ての有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：１５～３５％）により精製した。異性体を、移動相としてヘキサン中の５０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（ＭｅＯＨ中の０．

５％　２Ｍ　ＮＨ$_3$）３／１の均一濃度の実行を使用し、且つ２０ｍＬ／分の流速によるＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＥカラム（５μｍ、２５０×２０　ＩＤ　ｍｍ）上での分取キラルＨＰＬＣにより分離した；
１番目に溶出する化合物は、白色固体として標題の化合物異性体１実施例２０１（０．０５２ｇ、４９％）を与えた；$C_{21}H_{22}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋計算値：４２４．１４３８、実測値：４２４．１４３８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１０（ｔ，１Ｈ），８．９０（ｄ，１Ｈ），８．５５（ｄｄ，１Ｈ），８．３０（ｄ，１Ｈ），８．０８（ｄ，１Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．３０（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３３（ｄ，２Ｈ），３．９８－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３５（ｍ，溶媒との重複），２．７８－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３１（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．２０（ｄ，３Ｈ）；
２番目に溶出する化合物は、白色固体として標題の化合物異性体２実施例２０２（０．０４８ｇ、４５％）を与えた；$C_{21}H_{22}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２４．１４３８、実測値：４２４．１４１８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１０（ｔ，１Ｈ），８．９０（ｄ，１Ｈ），８．５５（ｄｄ，１Ｈ），８．３２（ｄ，１Ｈ），８．０８（ｄ，１Ｈ），７．５６（ｄ，１Ｈ），５．４２－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．５４－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．７８－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４３－２　２５（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．２０（ｄ，３Ｈ）．
【０９９５】
実施例２０３：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１
【化７３１】



異性体１

実施例２０４：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ＊）－３－メチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体２
【化７３２】



異性体２

ＤＩＰＥＡ（５０９ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｒａｃ－（Ｒ）－６－（３－メチル－２－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３８１（２８０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３３７ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）、Ｔ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ

中の５０％、１２５３ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に加えた。反応混合物を２５℃で６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ；１８：１）により精製した。残渣をさらに、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｂ（勾配：１８～３８％）により精製した。異性体を、移動相としてヘキサン中の５０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（ＭｅＯＨ中の０．５％ ２Ｍ ＮＨ$_3$）３／１の均一濃度の実行を使用し、且つ２０ｍＬ／分の流速によるＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＥカラム（５μｍ、２５０×２０ ＩＤ ｍｍ）上での分取キラルＨＰＬＣにより分離した；

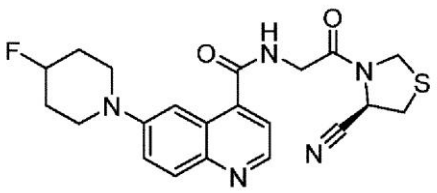
１番目に溶出する化合物は、白色固体として標題の化合物異性体１実施例２０３（０．０２５ｇ、２５％）を与えた；$C_{22}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３８．１５９４、実測値：４３８．１５９２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．１１（ｔ，１Ｈ），８．９４（ｄ，１Ｈ），８．３５－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，１Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），５．４２－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），３．８８－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．６３－２．５３（ｍ，溶媒との重複），２．０６－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．７１－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．１８（ｄ，３Ｈ）；

２番目に溶出する化合物は、白色固体として標題の化合物異性体２実施例２０４（０．０７１ｇ、７１％）を与えた；$C_{22}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３８．１５９４、実測値：４３８．１５８８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．１２（ｔ，１Ｈ），８．９４（ｄ，１Ｈ），８．４０－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，１Ｈ），７．５５（ｄ，１Ｈ），５．４５－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｄ，２Ｈ），３．９４－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３３（ｍ，溶媒との重複），２．６１－２．５２（ｍ，溶媒との重複），２．１５－１．８０（ｍ，３Ｈ），１．７１－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．１８（ｄ，３Ｈ）．

【０９９６】

実施例２０５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロピペリジン－１－イル）－キノリン－４－カルボキサミド

【化７３３】



ＤＩＰＥＡ（６．１１ｍＬ、３５．０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の６－（４－フルオロピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３８３（６００ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３６３ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（８３９ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（６７０ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を１５℃で１５時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$（６０ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５×１００ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｉ、（勾配：４０～５２％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２１ｇ、５６％）を得た；$C_{21}H_{23}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２８．１５５０、実測値：４２８．１５４８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．００（ｔ，１Ｈ），８．６６（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．７７－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，１Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），５．０１－４．５４（ｍ，３Ｈ），４．４３－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．３３（ｍ，溶媒との重複），２．１３－１

．９０（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７１（ｍ，２Ｈ）．

【０９９７】

実施例２０６：６－（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７３４】

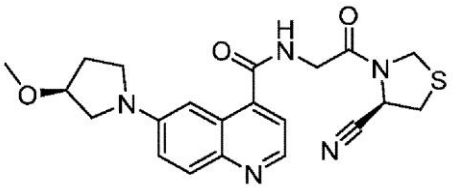


ＤＩＰＥＡ（９２７μＬ、５．３１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３８５（３６８ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２２１ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（６０４ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を１０℃で一晩撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、塩水（５×２００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配：１５～２５％）により精製して、橙色固体として標題の化合物（０．１３２ｇ、６１％）を得た；$C_{21}H_{22}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４０８．１４８８、実測値：４０８．１４８６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９２（ｔ，１Ｈ），８．５６（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．３５（ｄ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，１Ｈ），７．２３（ｄ，１Ｈ），５．７４－５．３１（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．２７（ｄ，２Ｈ），３．７５－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，溶媒との重複），１．８２－１．６０（ｍ，２Ｈ），０．８５－０．６５（ｍ，１Ｈ），０．３５－０．１５（ｍ，１Ｈ）．

【０９９８】

実施例２０７：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－メトキシ－ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７３５】



ＤＩＰＥＡ（４１１μＬ、２．３５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（３－メトキシピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３８７（１６０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１０１ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３３５ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２５℃で２時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１８：１）により精製し、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｄ（勾配：２５～３３％）によりさらに精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０４９ｇ、１９％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５８４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９３（ｔ，１Ｈ），８．５６（ｄ，１Ｈ），

７．８６（ｄ，１Ｈ），７．３９－７．１９（ｍ，３Ｈ），５．３１（ｄｄ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，２Ｈ），４．２１－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．２０－１．９９（ｍ，２Ｈ）．

【０９９９】

実施例２０８：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（トリフルオロメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７３６】

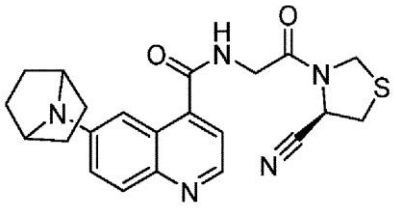


ＤＩＰＥＡ（７４２μＬ、４．２５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（９ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（９ｍＬ）中の６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（トリフルオロメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３８９（３４９ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１７６ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（４０７ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（３２５ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を４０℃で３時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３×２００ｍＬ、ａｑ）及び塩水（３×２００ｍＬ）で希釈した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：２０～５５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２０１ｇ、９９％）を得た；$C_{22}H_{21}F_3N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４７６．１３６２、実測値：４７６．１３５６；^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９２（ｔ，１Ｈ），８．６０（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．２８（ｍ，３Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，２Ｈ），３．７９（ｄ，２Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．３３－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．７３（ｍ，１Ｈ）．

【１０００】

実施例２０９：（Ｒ）－６－（７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イル）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７３７】



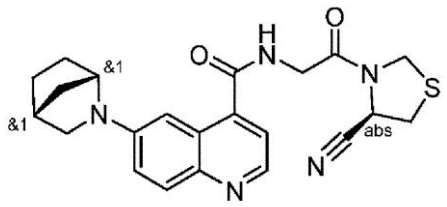
ＤＩＰＥＡ（５６０μＬ、３．２１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中の６－（７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３９１（４３ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（６７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（３０７ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（２４５ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の懸

濁液に加えた。反応混合物を１０℃で一晩撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（１００ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６×１００ｍＬ）で抽出し、塩水（５×２００ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：１０～３５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０２５ｇ、３７％）を得た；$C_{22}H_{24}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２２．１６４６、実測値：４２２．１６５８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１０－８．９０（ｍ，１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），７．８４（ｄ，１Ｈ），７．７５－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，１Ｈ），７．３６（ｄ，１Ｈ），５．３４－５．２８（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．４３（ｂｒｓ，２Ｈ），４．２８（ｄ，２Ｈ），３．４１－３．３６（ｍ，溶媒との重複），１．８５－１．６４（ｍ，４Ｈ），１．５８－１．３５（ｍ，４Ｈ）．

【１００１】

実施例２１０：６－（（１ＲＳ，４ＳＲ）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７３８】

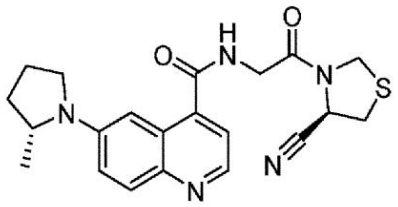


ＴＥＡ（２９１μＬ、２．０８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３９３（７５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（４３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（８０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。反応混合物を１０℃で一晩撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ、ａｑ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の間で分配し、ＥｔＯＡｃ（４×１００ｍＬ）で抽出し、塩水（５×２００ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：１０～４０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１３ｇ）を得た；$C_{22}H_{24}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２２．１６４６、実測値：４２２．１６５８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．８９（ｔ，１Ｈ），８．５１（ｄ，１Ｈ），７．８１（ｄ，１Ｈ），７．４０－７．１０（ｍ，３Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．４５－４．１５（ｍ，３Ｈ），３．６０－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．８５（ｄ，１Ｈ），２．６１（ｓ，１Ｈ），１．８０－１．４２（ｍ，５Ｈ），１．４０－１．１５（ｍ，１Ｈ）．

【１００２】

実施例２１１：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７３９】



ＤＩＰＥＡ（４５４ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（２－メチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３９５（１５０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１５０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４４５ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２５℃で３時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１９：１）により精製し、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：１５～３２％）によりさらに精製して、橙色固体として標題の化合物（０．０５０ｇ、２１％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４１０．１６４６、実測値：４１０．１６３４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９２（ｔ，１Ｈ），８．５５（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．３９－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，１Ｈ），５．４０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７３（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｄ，２Ｈ），４．１５－４．００（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．２０（ｍ，溶媒との重複），２．１６－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．８２－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．１７（ｄ，３Ｈ）．

【１００３】

実施例２１２：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－２－（メトキシメチル）－ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７４０】



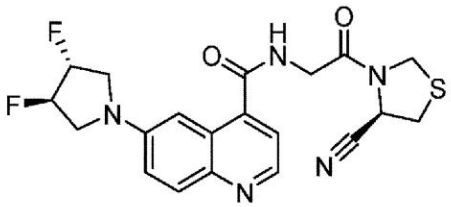
ＤＩＰＥＡ（５４９μＬ、３．１４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（４ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３９７（１５０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１６３ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２０１ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１６０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。反応混合物を５０℃で３時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｐ、（勾配：１５～２５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．２０５ｇ、８９％）を得た；$C_{22}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４０．１７５０、実測値：４４０．１７７２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９１（ｔ，１Ｈ），８．５５（ｄ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．７０（ｄ，１Ｈ），４．２７（ｄ，２Ｈ），４．０６（ｂｒｓ，１Ｈ），３．５４－３．１０（ｍ，溶媒との重複），２．１３－１．９３（ｍ，４Ｈ）．

【１００４】
実施例２１３：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロ－ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド
【化７４１】



ＤＩＰＥＡ（２７９ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中の６－（（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体３９９（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９２ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２７３ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２５℃で３時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１）により精製し、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：１７～３５％）によりさらに精製して、赤色固体として標題の化合物（０．０６３ｇ、４０％）を得た；$C_{20}H_{20}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４３２．１３００、実測値：４３２．１３１０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１０（ｔ，１Ｈ），８．７５（ｄ，１Ｈ），８．００（ｄ，１Ｈ），７．５０－７．２５（ｍ，３Ｈ），５．７０－５．２５（ｍ，３Ｈ），４．９１（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．４５－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．６５（ｍ，４Ｈ），３．４７－３．３３（ｍ，溶媒との重複）．

【１００５】
実施例２１４：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジフルオロ－ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド
【化７４２】



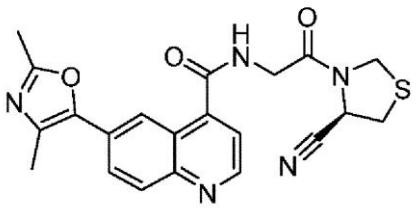
ＤＩＰＥＡ（５５７ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（４ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）中のｒａｃ－６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４０１（２００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１８５ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（５４７ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２５℃で３時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ；２０：１）により精製し、異性体を、移動相としてヘキサン中の３０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（ＭｅＯＨ中の０．５％　２Ｍ　NH_3）３／１の均一濃度の実行を使用し、且つ２０ｍＬ／分の流速によるＣＨＩＲＡＬ－ＡＲＴセルロース－ＳＢカラム（５μｍ、２５０×２０　ＩＤ　ｍｍ）上での分取キラルＨＰＬＣにより分離した；
１番目に溶出する化合物は、黄色固体として標題の化合物実施例２１４（０．０８０ｇ、２６％）を与えた；$C_{20}H_{20}F_2N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ

＋Ｈ］$^{+}$計算値：４３２．１３００、実測値：４３２．１２８６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．９７（ｔ，１Ｈ），８．６３（ｄ，１Ｈ），７．９３（ｄ，１Ｈ），７．５０－７．２８（ｍ，３Ｈ），５．６５－５．３８（ｍ，２Ｈ），５．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３７－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．４９－３．３４（ｍ，溶媒との重複）．

【１００６】

実施例２１５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２，４－ジメチルオキサゾール－５－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７４３】

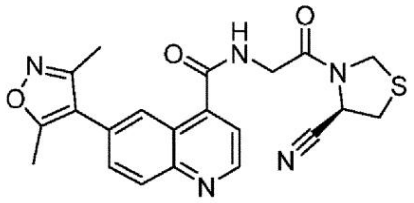


ＤＩＰＥＡ（０．０７８ｍＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の６－（２，４－ジメチルオキサゾール－５－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４０２（３０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２３．２２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０２５ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌し、ＤＭＳＯで希釈した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法ＳＦＣ－Ｃ（勾配：２０～２５％）により精製して、標題の化合物（３７ｍｇ、７９％）を得た。Ｃ$_{21}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値：４２２．１２８２、実測値：４２２．１２８６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．１７（ｔ，１Ｈ），８．９８（ｄ，１Ｈ），８．５７（ｄ，１Ｈ），８．１６（ｄ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，１Ｈ），７．６２（ｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．４１－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．３２（ｍ，溶媒との重複），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ）．

【１００７】

実施例２１６：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７４４】



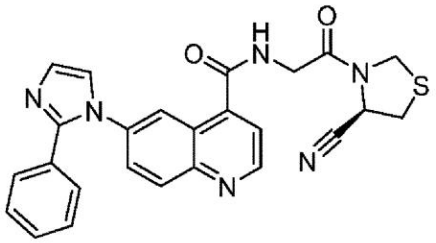
ＤＩＰＥＡ（０．９８ｍＬ、５．６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の６－（３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４０３（６０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（５６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１０２ｍｇ、０．２７ｍｍｏ

ｌ）の溶液に加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（８ｍＬ、ａｑ）で洗浄し、相分離器に通過させ、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：５～９５％）により精製して、標題の化合物（５７ｍｇ、２工程かけて６０％）を得た。Ｃ$_{21}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２２．１２８２、実測値：４２２．１２９８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．１７（ｔ，１Ｈ），９．０１（ｄ，１Ｈ），８．４３（ｄ，１Ｈ），８．１７（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄｄ，１Ｈ），７．６０（ｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３２（ｑｄ，２Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．５４（ｓ，６Ｈ）．

【１００８】

実施例２１７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７４５】

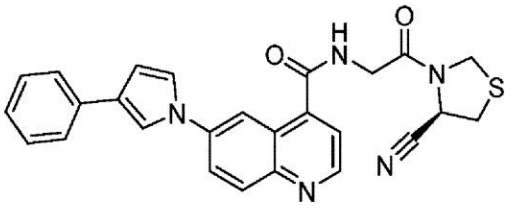


ＴＥＡ（１３３μＬ、０．９５ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）中の６－（２－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４０４（３０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、ＥＤＣ（９１ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（６４ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。反応混合物を５０℃で２時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５×７５ｍＬ）で抽出した。プールされた有機層を、Ｈ$_2$Ｏ（３×２５ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：５～３５％）により精製して、灰色固体として標題の化合物（０．０２３ｇ、５２％）を得た；Ｃ$_{25}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_6$Ｏ$_2$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４６９．１４４２、実測値：４６９．１４５０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．２０－９．００（ｍ，２Ｈ），８．４１（ｄ，１Ｈ），８．１４－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｄ，１Ｈ），７．６１－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．２０（ｍ，６Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ），４．６８（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，２Ｈ），３．３７－３．３３（ｍ，溶媒との重複）．

【１００９】

実施例２１８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（３－フェニル－１Ｈ－ピロール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７４６】

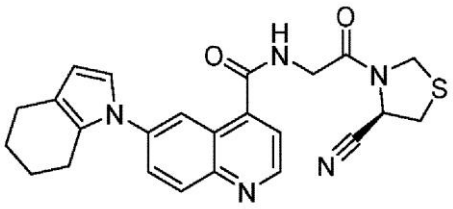


ＤＩＰＥＡ（４１７μＬ、２．３９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（３－フェニル－１Ｈ－ピロール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４０５（１５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１４９ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１８３ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１２９ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。反応混合物を５０℃で２時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、H_2O（３×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）により精製し、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ（勾配：４０～６０％）によりさらに精製して、灰色固体として標題の化合物（０．１０５ｇ、４７％）を得た；$C_{26}H_{22}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４６８．１４８８、実測値：４６８．１４９６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２４（ｔ，１Ｈ），８．９３（ｄ，１Ｈ），８．７７－８．６５（ｍ，１Ｈ），８．３１－８．１４（ｍ，３Ｈ），７．７６－７．６８（ｍ，３Ｈ），７．５８（ｄ，１Ｈ），７．４９－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｔ，１Ｈ），６．８４－６．７６（ｍ，１Ｈ），５．４０（ｄｄ，１Ｈ），４．９４（ｄ，１Ｈ），４．７４（ｄ，１Ｈ），４．５５－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．３７（ｍ，溶媒との重複）．

【１０１０】

実施例２１９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７４７】



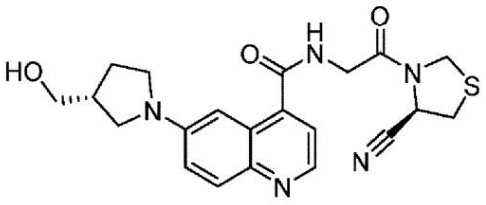
ＤＩＰＥＡ（３９４μＬ、２．２６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（４ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）中の６－（４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４０６（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（４７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１４４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１０２ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。反応混合物を５０℃で２時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５×５０ｍＬ）で抽出した。プールされた有機層をH_2O（３×２０ｍＬ）で洗浄し、水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出し、全ての有機層をプールし、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：４０～６０％）により精製して、白色固体として標題の化合物（０．０２０ｇ、３０％）を得た；$C_{24}H_{24}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４４６．１６４６、実測値：４４６．１６３６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００

ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．２５－９．１０（ｍ，１Ｈ），８．９７（ｄ，１Ｈ），８．２５（ｄ，１Ｈ），８．１５（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄｄ，１Ｈ），７．６１（ｄ，１Ｈ），６．９９（ｄ，１Ｈ），６．０４（ｄ，１Ｈ），５．３０（ｄｄ，１Ｈ），４．８７（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．４０－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．３５（ｍ，溶媒との重複），２．８０　－２．５２（ｍ，溶媒との重複），１．７８－１．６６（ｍ，４Ｈ）．

【１０１１】

実施例２２０：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）－ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７４８】



ＤＩＰＥＡ（１９２μＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－６－（３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４０８（１００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（７６ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、Ｔ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中の５０％、９３４ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。反応混合物を２０℃で５時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、H_2O（５０ｍＬ）及び塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：１～２５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０２７ｇ、１７％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　$[M+H]^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５８０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９２（ｔ，１Ｈ），８．５６（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，１Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７７－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），３．５３－３．３２（ｍ，溶媒との重複），３．１５（ｄｄ，１Ｈ），２．５０－２．４２（ｍ，溶媒との重複），２．１４－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，１Ｈ）．

【１０１２】

実施例２２１：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７４９】



ＤＩＰＥＡ（２３１μＬ、１．３２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－６－（３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４１０（１２０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシ

ルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、Ｔ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中の５０％、１．１２ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。反応混合物を２０℃で５時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、H_2O（２５ｍＬ）及び塩水（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：５～２３％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０３２ｇ、１７％）を得た；$C_{21}H_{24}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　$[M+H]^+$計算値：４２６．１５９４、実測値：４２６．１５９６；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９２（ｔ，１Ｈ），８．５６（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．３７（ｄ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，１Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．８０－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），３．５０－３．３２（ｍ，溶媒との重複），３．１５（ｄｄ，１Ｈ），２．５０－２．４２（ｍ，溶媒との重複），２．１４－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，１Ｈ）．

【１０１３】

実施例２２２：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１－チア－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７５０】

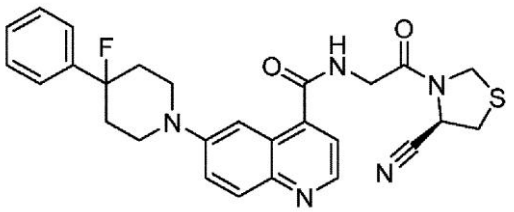


ＤＩＰＥＡ（１９８μＬ、１．１３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（１－チア－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４１２（６５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９４ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１３１ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（９２ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。反応混合物を５０℃で２時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ、ａｑ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５×７５ｍＬ）で抽出した。プールされた有機層を、H_2O（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｂ（勾配：２６～４６％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０５５ｇ、５５％）を得た；$C_{21}H_{22}N_5O_2S_2$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　$[M+H]^+$計算値：４４０．１２１０、実測値：４４０．１２１８；^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９４（ｔ，１Ｈ），８．６２（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，１Ｈ），５．５１－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３３－４．１８（ｍ，４Ｈ），４．０８（ｄ，２Ｈ），３．４１－３．３６（ｍ，溶媒との重複），３．２２－３．００（ｍ，４Ｈ）．

【１０１４】

実施例２２３：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－フルオロ－４－フェニル－ピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７５１】



ＤＩＰＥＡ（２７４μＬ、１．５７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（４－フルオロ－４－フェニルピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４１５（１１０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（９８ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１２０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（８５ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。反応混合物を５０℃で２時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、H_2O（２×１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｂ（勾配：５９～６６％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０６０ｇ、３８％）を得た；$C_{27}H_{27}FN_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：５０４．１８６４、実測値：５０４．１８７２；^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．６７（ｄ，１Ｈ），７．９７（ｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，１Ｈ），７．５３（ｄ，１Ｈ），７．５０－７．２５（ｍ，５Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．８８－４．６８（ｍ，溶媒との重複），４．４１（ｄ，２Ｈ），４．１７－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．３３（ｍ，溶媒との重複），２．４８－２．０３（ｍ，４Ｈ）．

【１０１５】

実施例２２４：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（ＲＳ）－３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７５２】



ＴＥＡ（１４２μＬ、１．０２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中のｒａｃ－（Ｒ）－６－（３，３－ジフルオロ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４１７（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（７１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（９８ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（６９ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。反応混合物を２０℃で１６時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$（３×２５ｍＬ、ａｑ）、H_2O（２０ｍＬ）、塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配：５～３０％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０５５ｇ、３５％）を得た；$C_{20}H_{20}F_2N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　[Ｍ＋Ｈ]$^+$計算値：４４８．１２５０、実測値：４４８．１２４２；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．００（ｔ，１Ｈ），８．６４（ｄ，１Ｈ），７．９３（ｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），７．３８－７．３０（ｍ

，２Ｈ），６．１７（ｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．４０（ｂｒｓ，１Ｈ），４．３４－４．２７（ｄ，２Ｈ），３．９８－３．７５（ｍ，３Ｈ），３．４９－３．３３（ｍ，溶媒との重複）．

【１０１６】

実施例２２５：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－３，４－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体１

【化７５３】



異性体１

実施例２２６：Ｎ－（２－（（Ｒ）－４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－３，４－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド異性体２

【化７５４】



異性体２

ＤＩＰＥＡ（１．１７ｍＬ、６．７０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中のｒａｃ－６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジメチルピロリジン－１－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４１９（４１０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２０９ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（７６２ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に加えた。反応混合物を４℃で１５時間撹拌し、続いて減圧下で濃縮した。残渣を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ、ａｑ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の混合物で溶解させた。水層をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Ｈ$_2$Ｏ（３×７５ｍＬ）で洗浄した。水層を合わせ、ＥｔＯＡｃ（４×２５ｍＬ）で抽出した。全ての有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｆ（勾配：２５～４０％）により精製した。異性体を、移動相としてＭＴＢＥ中の５０％　ＭｅＯＨ（ＭｅＯＨ中の０．５％　２Ｍ　ＮＨ$_3$）の均一濃度の実行を使用し、且つ２０ｍＬ／分の流速によるＣＨＩＲＡＬ　ＡＲＴセルロース－ＳＢカラム（５μｍ、２５０×２０　ＩＤ　ｍｍ）上での分取キラルＨＰＬＣにより分離した；

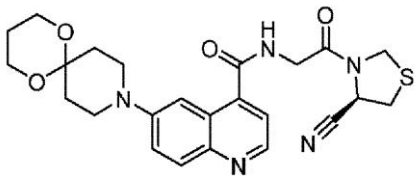
１番目に溶出する化合物は、黄色固体として標題の化合物異性体１実施例２２５（０．０８８ｇ、３７％）を与えた；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_5$Ｏ$_2$Ｓに関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２４．１８０２、実測値：４２４．１７９８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９０（ｔ，１Ｈ），８．５３（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．３４（ｄ，１Ｈ），７．３０－７．０６（ｍ，２Ｈ），５．４０－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｄ，２Ｈ），３．６２（ｄｄ，２Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，溶媒との重複），２．９８（ｔ，２Ｈ），２．００－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｄ，６Ｈ）；

２番目に溶出する化合物は、黄色固体として標題の化合物異性体２実施例２２６（０．０８８ｇ、３７％）を与えた；$C_{22}H_{26}N_5O_2S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２４．１８０２、実測値：４２４．１８０８；^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．９１（ｔ，１Ｈ），８．５３（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ），７．３４（ｄ，１Ｈ），７．２９－７．０９（ｍ，２Ｈ），５．４０－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．４０－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．９８（ｔ，２Ｈ），２．００－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｄ，６Ｈ）．

【１０１７】

実施例２２７：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，５－ジオキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７５５】

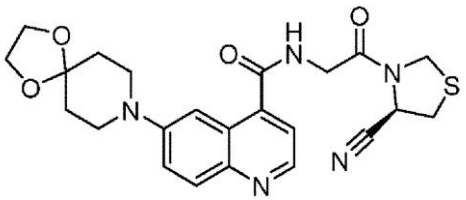


ＤＩＰＥＡ（５８６μＬ、３．３６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の６－（１，５－ジオキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４２４（２２０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（２０９ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２７２ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（３８６ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）の溶液に１５℃で加えた。反応混合物を４０℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を飽和$NaHCO_3$（ａｑ、２００ｍＬ）で希釈した。水相をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｔ、（勾配：１４～４７％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１５７ｇ、４９％）を得た；$C_{24}H_{28}N_5O_4S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４８２．１８５６、実測値：４８２．１８５４；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．９９（ｔ，１Ｈ），８．６６（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．７４－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７２（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，２Ｈ），３．８７（ｔ，４Ｈ），３．４５－３．３４（ｍ 溶媒との重複），１．９８－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．６３（ｐ，２Ｈ）．

【１０１８】

実施例２２８：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７５６】



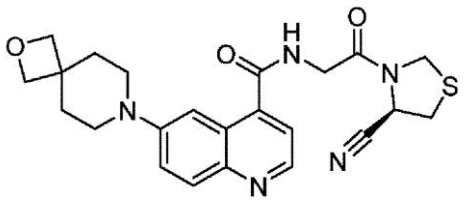
ＤＩＰＥＡ（３５１μＬ、２．０１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（６．０ｍＬ）及びＥｔＯＡ

ｃ（６．０ｍＬ）中の６－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］－デカン－８－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４２６（１２６ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１２５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５４４ｍｇ、４．０２ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（７７１ｍｇ、４．０２ｍｍｏｌ）の溶液に１５℃で加えた。反応混合物を、$Ｎ_2$（ｇ）の雰囲気下にて１５℃で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、$ＮａＨＣＯ_3$（ａｑ、２５０ｍＬ）で希釈した。水相をＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｃ、（勾配１２～２２％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．０６５ｇ、３４％）を得た；$Ｃ_{23}Ｈ_{26}Ｎ_5Ｏ_4Ｓ$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４６８．１７０５、実測値：４６８．１７２３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．０３（ｔ，１Ｈ），８．６７（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．７８－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），３．９２（ｓ，４Ｈ），３．５６－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．４１－３．２５（ｍ，溶媒との重複），１．７６（ｄｄ，４Ｈ）．

【１０１９】

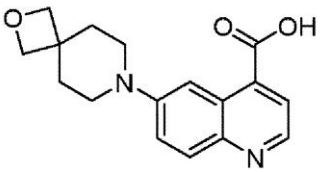
実施例２２９：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］－ノナン－７－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７５７】



工程ａ）６－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）キノリン－４－カルボン酸

【化７５８】



ＮａＯＨ（８８ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（９．０ｍＬ）及び水（３．０ｍＬ）中の６－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）キノリン－４－カルボン酸メチル中間体４２７（１３７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を１５℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを、ａｑＨＣｌ（１Ｍ）で３に調整した。水相をＥｔＯＡｃ（１０×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗製の橙色固体としての標題の化合物（０．５５ｇ）を得た；ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　２９９．０５。

【１０２０】

工程ｂ）（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）キノリン－４－カルボキサミド

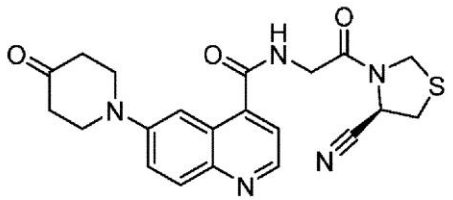
ＤＩＰＥＡ（７５４μＬ、４．３２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ

（５ｍＬ）中の工程ａ）由来の６－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）キノリン－４－カルボン酸（５４１ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（１３４ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５８３ｍｇ、４．３２ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（８２７ｍｇ、４．３２ｍｍｏｌ）に１５℃で加えた。反応混合物を１５℃で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を$NaHCO_3$（ａｑ、２５０ｍＬ）で希釈した。水相をＥｔＯＡｃ（３×２５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｒ、（勾配：１５～３５％）により精製して、黄色固体として標題の化合物（０．１７１ｇ、８８％）を得た；$C_{23}H_{26}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４５２，１７５０、実測値：４５２，１７２４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９９（ｔ，１Ｈ），８．６７（ｄ，１Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），７．７１－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），５．３３（ｄｄ，１Ｈ），４．９０（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３１（ｓ，４Ｈ），４．３０（ｄｄ，２Ｈ），３．４０－３．２７（ｍ，溶媒との重複，１．９６－１．８９（ｍ，４Ｈ）．

【１０２１】

実施例２３０：（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－６－（４－オキソピペリジン－１－イル）キノリン－４－カルボキサミド

【化７５９】



ＤＩＰＥＡ（１８９μＬ、１．０８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の６－（１，５－ジオキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）キノリン－４－カルボン酸中間体４２４（７１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－グリシルチアゾリジン－４－カルボニトリル塩酸塩中間体４（６７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２９２ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ（４１５ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）の溶液に１５℃で加えた。反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を$NaHCO_3$（ａｑ、２００ｍＬ）で希釈した。水相をＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ、分取方法Ｘ、（勾配：１４～２４％）により精製した。生成物を含有する画分を回収し、蒸発させ、残渣を、水／ＭｅＣＮ（×３）の混合物から凍結乾燥させて、黄色固体として標題の化合物（５７ｍｇ、６１％）を得た；$C_{21}H_{22}N_5O_3S$に関するＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：４２４．１４３８、実測値：４２４．１４５０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０２（ｔ，１Ｈ），８．６８（ｄ，１Ｈ），７．９４（ｄ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，１Ｈ），７．４０（ｄ，１Ｈ），５．３２（ｄｄ，１Ｈ），４．８９（ｄ，１Ｈ），４．７１（ｄ，１Ｈ），４．３７－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｔ，４Ｈ），３．５０－３．３４（ｍ，溶媒との重複），２．４９－２．４６（ｍ，溶媒との重複）．

【１０２２】

Ｄ．生物学的データ

実施例において使用されるｈＦＡＰタンパク質は、市販されたか又は組換えｈＦＡＰ（Ｇｐ６７－６ＨＮ－ＴＥＶ－ＦＡＰ（Ｍ３９－Ａ７５７）、ＭＷ　８９０８６．７Ｄａ、又はｃｄ３３－ＦＡＰ（２７－７５７）－６Ｈｉｓ、ＭＷ８５９２６Ｄａ）として昆虫細胞において生成された。組換えｈＦＡＰタンパク質は、培地中でＳｆ２１細胞から分泌され、親和性（バッチ様式、Ｎｉ　ｅｘｃｅｌレジン、ＡＫＴＡ、ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒ

ｅ）及びサイズ排除クロマトグラフィー（Ｓｕｐｅｒｄｅｘ２００、ＡＫＴＡ、ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）で精製され、１９．５ｍｇ／ｍＬまで濃縮され、液体$Ｎ_2$中で急速冷凍され、－８０℃で保管された。

【１０２３】

実施例２３１：ＦＡＰ阻害剤及び結合アッセイ

Ａ．ｈＦＡＰ阻害アッセイ

化合物を、０．２４ｎＭ ＦＡＣ（Ｐｒｏｔｅｒｏｓ、３８－７６０（ＰＲ－００７１））でｈＦＡＰ酵素及び２０μＭ ＦＡＣで基質Ａｌａ－Ｐｒｏ－ＡＭＣ（ＡＲＩ－３１４４）を使用する生化学的阻害アッセイにおいて試験した。３８４低容量黒色プレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ ＃７８４０７６）を使用した。４μＬの０．４８ｎＭ酵素溶液（１００ｍＭ Ｔｒｉｓ ＨＣｌ、１００ｍＭ ＮａＣｌ、０．０５％ Ｃｈａｐｓ、ｐＨ７．４）を、１０ＣＲ、５０μＭ ＦＡＣからの３倍希釈系列で４０ｎＬの化合物（ＤＭＳＯ中）に加えた。プレートを暗所において室温で１５分間インキュベートした。４μＬの４０μＭ基質溶液（１００ｍＭ Ｔｒｉｓ ＨＣｌ、１００ｍＭ ＮａＣｌ、０．０５％ Ｃｈａｐｓ、ｐＨ７．４）を、各ウェルに加えた。プレートを１０００ｒｐｍで遠心分離し、暗所において室温で３０分間インキュベートした。プレートを、励起３４０ｎｍ及び発光４６０ｎｍによりＰＨＥＲＡｓｔａｒ（登録商標）リーダー上で読み取った。データを、Ｇｅｎｅｄａｔａ Ｓｃｒｅｅｎｅｒ（登録商標）において解析した。ｌｏｇ化合物濃度に対して阻害（％）をプロットし、１部位用量応答モデルを用いて、$ＩＣ_{50}$値を決定した。生データシグナルを、０％ 対照として０．５％ ＤＭＳＯ及び１００％阻害剤対照として５０μＭで参照化合物Ａ（すなわち、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１４，５７，３０５３において報告されるとおりの（Ｓ）－Ｎ－（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド）を使用して標準化した。試験された化合物に関するデータは、表１において報告される。

【１０２４】

Ｂ ｈＦＡＰ阻害アッセイ（堅固な結合体）

化合物を、２．４ｐＭ ＦＡＣ（Ｐｒｏｔｅｒｏｓ、３８－７６０（ＰＲ－００７１））でヒト線維芽細胞活性化タンパク質アルファ（ｈＦＡＰ）及び２０μＭ ＦＡＣで基質Ａｌａ－Ｐｒｏ－ＡＭＣ（ＡＲＩ－３１４４）を使用する生化学的阻害アッセイにおいて試験した。３８４低容量黒色プレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ ＃７８４０７６）を使用した。４μＬの４．８ｐＭ酵素溶液（１００ｍＭ Ｔｒｉｓ ＨＣｌ、１００ｍＭ ＮａＣｌ、０．０５％ Ｃｈａｐｓ、ｐＨ７．４）を、１０ＣＲ、５０ｎＭ ＦＡＣからの３倍希釈系列で４０ｎＬの化合物（ＤＭＳＯ中）に加えた。プレートを暗所において室温で１５分間インキュベートした。４μＬの４０μＭ基質溶液（１００ｍＭ Ｔｒｉｓ ＨＣｌ、１００ｍＭ ＮａＣｌ、０．０５％ Ｃｈａｐｓ、ｐＨ７．４）を、各ウェルに加えた。プレートを１０００ｒｐｍで遠心分離し、暗所において室温で２．５時間インキュベートした。プレートを、励起３４０ｎｍ及び発光４６０ｎｍによりＰＨＥＲＡｓｔａｒ（登録商標）リーダー上で読み取った。データを、Ｇｅｎｅｄａｔａ Ｓｃｒｅｅｎｅｒ（登録商標）において解析した。ｌｏｇ化合物濃度に対して阻害（％）をプロットし、１部位用量応答モデルを用いて、$ＩＣ_{50}$値を決定した。生データシグナルを、０％ 対照として０．５％ ＤＭＳＯ及び１００％阻害剤対照として５０μＭで参照化合物Ａ（すなわち、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１４，５７，３０５３において報告されるとおりの（Ｓ）－Ｎ－（２－（２－シアノ－４，４－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）キノリン－４－カルボキサミド）を使用して標準化した。試験された化合物に関するデータは、表１において報告される。

【１０２５】

Ｃ．ｈＦＡＰ結合アッセイ

化合物を、２０℃での８Ｋ表面プラズモン共鳴バイオセンサー（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を使用する直接的な結合アッセイにおいて試験した。ＣＭＤ２００Ｍセンサーチップ（Ｘａｎｔｅｃ）上でのｈＦＡＰ（Ｍ３９－Ａ７５７）の固定化を、固定化緩衝液（

１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、０．０５％ Ｔｗｅｅｎ２０、ｐＨ７．４）中での標準的なアミンカップリングを使用して実施した。表面を、１０ｍＭ ＮａＯＨ、１Ｍ ＮａＣｌで洗浄した後、ＥＤＣ／ＮＨＳ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）で活性化し、続いてｈＦＡＰ（１０ｍＭ 酢酸塩 ｐＨ５．０中）の固定化を行った。最終的に、表面をエタノールアミンによって不活性化した。ｈＦＡＰの固定化レベルは、およそ４０００～６０００ＲＵであった。参照スポットを記載されるとおりに処理し、ｈＦＡＰの注入を省略した。一連の濃度の化合物を、ランニング緩衝液（２０ｍＭ ＴＲＩＳ、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、０．０５％ Ｔｗｅｅｎ２０、１％ ＤＭＳＯ、ｐＨ７．４）中でシングルサイクルキネティクスを使用して濃度を高めながら（２～５００ｎＭ）固定化されたタンパク質上に注入した。相互作用モデルを、実験トレースに対してグローバルフィッティングして、k_{on}、k_{off}及びK_dの決定を可能にした。試験された化合物に関するデータは、表１において報告される。

【１０２６】

【表４】

表1

実施例	hFAP阻害アッセイ IC_{50} (nM)[1]	hFAP阻害アッセイ (堅固な結合体) IC_{50} (nM)[2]	hFAP結合アッセイ K_d (nM)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(on)}$ ($M^{-1}s^{-1}$)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(off)}$ (1/s)[3]
1		0.099	0.18	730000	0.00014
2		0.52	9.5	410000	0.0038
3	0.24	0.13	0.095	4100000	0.00040
4		0.058	0.079	1200000	0.000094
5		0.060	0.049	NV	NV
6		0.51	0.38	40000000000	18
7		0.16	0.10	740000	0.000075
8		0.063	0.032	1300000	0.000034
9		0.25	0.66	1200000	0.00076
10		0.054	0.15	370000	0.000056
11		0.057	0.044	NV	NV
12		0.065	0.038	1900000	0.000064
13		0.041	0.014	9200000	0.000076
14		0.080	0.050	1300000	0.000064
15		0.12	0.11	490000	0.000046
16		0.11	0.054	740000	0.000041
17	0.22	0.085	0.015	8300000	0.00012
18	0.19	0.047	0.068	1400000	0.000059
19	0.66	0.38	0.15	430000	0.000066
20	0.74	0.43	0.030	4200000	0.00012
21	0.29	0.11	0.066	3000000	0.00020
22	0.34	0.12	0.050	940000	0.000047
23	0.31	0.20	0.085	2100000	0.00018
24	0.27	0.20	0.0094	25000000	0.00048
25	0.41	0.30	0.076	1400000	0.00011

【１０２７】

【表５】

実施例	hFAP阻害アッセイ IC_{50} (nM)[1]	hFAP阻害アッセイ (堅固な結合体) IC_{50} (nM)[2]	hFAP結合アッセイ K_d (nM)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(on)}$ ($M^{-1}s^{-1}$)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(off)}$ ($1/s$)[3]
26	0.31	0.10	0.056	1300000	0.000065
27	0.29	0.11	0.024	1100000	0.000026
28	0.26	0.10	0.11	1100000	0.00011
29	0.13	0.055	0.057	1100000	0.000061
30	0.28	0.12	0.042	5200000	0.00022
31	0.22	0.10	0.031	9700000	0.00024
32	0.30	0.16	0.022	1300000	0.000029
33	0.34	0.27	0.059	1100000	0.000052
34	0.27	0.22	0.057	2200000	0.000082
35	0.47	0.17	0.10	900000	0.00010
36	0.24	0.084	0.053	3000000	0.000090
37	0.22	0.19	0.028	1000000	0.000030
38		0.10	0.11	520000	0.000078
39	0.28	0.10	0.040	4900000	0.00016
40	0.24	0.065	0.043	1300000	0.000046
41	0.33	0.16	0.093	680000	0.000064
42		0.053	0.030	1800000	0.000054
43		0.045	0.0061	3200000	0.000019
44	0.22	0.074	0.042	1700000	0.000072
45	0.20	0.14	0.048	5400000	0.00018
46	0.29	0.082	0.020	3000000	0.000062
47	0.22	0.20	0.031	5600000	0.00016
48	0.29	0.11	0.067	1400000	0.000089
49	0.19	0.041	0.020	8800000	0.00017
50	0.34	0.069	0.071	NV	NV
51	0.21	0.064	0.021	5600000	0.00011
52	0.20	0.045	0.044	6800000	0.00019

【１０２８】

【表６】

実施例	hFAP阻害アッセイ IC_{50} (nM)[1]	hFAP阻害アッセイ（堅固な結合体） IC_{50} (nM)[2]	hFAP結合アッセイ K_d (nM)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(on)}$ $(M^{-1}s^{-1})^3$	hFAP結合アッセイ $k_{(off)}$ $(1/s)^3$
53	0.27	0.18	0.074	680000	0.000050
54	0.22	0.062	0.045	6200000	0.00023
55	0.25	0.083	0.036	6700000	0.00025
56	0.44	0.19	0.14	540000	0.00011
57	0.26	0.098	0.022	8000000	0.00018
58	0.23	0.076	0.016	8800000000	0.091
59	0.27	0.061	0.087	2600000	0.00019
60	0.22	0.14	0.099	1700000	0.00017
61	0.21	0.060	0.062	NV	NV
62	0.25	0.058	0.12	710000	0.000085
63	0.33	0.19	0.030	4100000	0.000059
64	0.28	0.085	0.12	1300000	0.00015
65	0.28	0.17	0.055	6700000	0.00047
66		0.077	0.035	26000000	0.00022
67	0.37	0.084	0.012	4900000	0.000046
68	0.37	0.10	0.11	1000000	0.00011
69	0.29	0.070	0.070	1400000	0.000093
70		0.12	0.022	5400000	0.00014
71	0.22	0.068	0.050	NV	NV
72		0.079	0.026	5200000	0.00016
73		0.13	0.066	2400000	0.00016
74		0.094	0.14	1100000	0.00016
75		0.050	0.0063	2300000	0.000024
76		0.080	0.051	1000000	0.000052
77		0.051	0.014	4800000	0.000066
78		0.097	0.12	880000	0.00010
79		0.043	0.018	16000000	0.00012

【１０２９】

【表７】

実施例	hFAP阻害アッセイ IC_{50} (nM)[1]	hFAP阻害アッセイ (堅固な結合体) IC_{50} (nM)[2]	hFAP結合アッセイ K_d (nM)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(on)}$ ($M^{-1}s^{-1}$)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(off)}$ ($1/s$)[3]
80		0.10	0.036	2400000	0.000088
81		0.13	0.044	1400000	0.000063
82		0.11	0.052	1400000	0.000071
83		0.082	0.039	1700000	0.000064
84		0.074	0.12	1200000	0.00011
85		0.087	0.032	4000000	0.00011
86		0.074	0.081	730000	0.000058
87	0.40	0.11	0.039	2800000	0.00011
88	0.31	0.074	0.082	4200000	0.00034
89		0.096	0.053	3600000	0.00015
90	0.75	0.35	0.38	480000	0.00010
91		0.088	0.072	3200000	0.00021
92		0.074	0.047	2200000	0.00011
93		0.091	0.047	1800000	0.000080
94		0.071	0.074	1900000	0.000099
95		0.16	0.024	2900000	0.000056
96		0.17	0.067	4000000	0.00022
97		0.23	0.11	690000	0.000076
98	0.27	0.11	0.0088	1600000	0.000015
99		0.12	0.11	2100000	0.00020
100	0.50	0.27	0.73	3000000	0.0022
101	0.38	0.35	0.034	740000	0.000025
102	0.21	0.066	0.046	2000000	0.000080
103	0.31	0.11	0.033	3000000	0.00010
104	0.21	0.081	0.020	3000000	0.000061
105	0.37	0.088	0.082	890000	0.000068
106	0.23	0.080	0.075	1800000	0.00014

【１０３０】

【表８】

実施例	hFAP阻害アッセイ IC_{50} (nM)[1]	hFAP阻害アッセイ (堅固な結合体) IC_{50} (nM)[2]	hFAP結合アッセイ K_d (nM)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(on)}$ ($M^{-1}s^{-1}$)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(off)}$ (1/s)[3]
107	0.64	0.21	0.083	1900000	0.00016
108	0.28	0.12	0.038	1400000	0.000050
109		1.2	8.5	1200000	0.0099
110		0.054	0.019	2200000	0.000050
111		0.064	0.055	1800000	0.000096
112		0.20	0.31	440000	0.00014
113	0.25	0.12	0.031	1500000	0.000045
114		0.072	0.062	NV,NV	NV,NV
115		0.040	0.11	NV,NV	NV,NV
116		0.16	0.15	7900000	0.0012
117		0.061	0.060	NV,NV	NV,NV
118		0.10	0.17	NV	NV
119		0.16	0.39	610000	0.00031
120		0.15	0.13	NV	NV
121		0.15	0.012	1100000	0.000016
122		0.049	0.033	1300000	0.000043
123	0.25	0.083	0.14	3000000	0.00042
124	0.24	0.055	0.094	3000000	0.00028
125	0.21	0.046	0.048	3000000	0.00014
126	0.32	0.081	0.11	1800000	0.00021
127	0.38	0.16	0.34	6000000	0.0020
128	0.45	0.24	0.15	5400000	0.00066
129	0.20	0.041	0.087	1400000	0.00012
130		0.19	0.18	440000	0.000078
131		0.12	0.033	1800000	0.00014
132		0.41	0.52	270000	0.00014
133		0.10	0.066	1200000	0.000073

【１０３１】

【表９】

実施例	hFAP阻害アッセイ IC_{50} (nM)[1]	hFAP阻害アッセイ (堅固な結合体) IC_{50} (nM)[2]	hFAP結合アッセイ K_d (nM)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(on)}$ ($M^{-1}s^{-1}$)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(off)}$ (1/s)[3]
134		0.13	0.13	620000	0.000080
135		0.11	0.013	1700000	0.000023
136		0.061	0.036	2000000	0.000050
137		0.11	0.013	9500000	0.000098
138		0.047	0.028	2500000	0.000075
139		0.32	0.015	NV	NV
140		0.10	0.064	2600000	0.00016
141		0.059	0.062	1400000	0.000078
142		0.088	0.028	1800000	0.000055
143		0.069	0.036	1600000	0.000057
144		0.081	0.049	9100000	0.00051
145		0.070	0.029	4500000	0.00013
146		0.15	0.12	1400000	0.00017
147		0.067	0.045	2800000	0.00012
148		0.059	0.031	6600000	0.00020
149		0.097	0.0087	4800000	0.000039
150		0.50	0.16	280000	0.000043
151		0.13	0.039	1500000	0.000053
152		0.062	0.013	1000000	0.000014
153		0.11	0.015	5300000	0.000085
154		0.092	0.059	910000	0.000054
155		0.086	0.016	3100000	0.000050
156		0.22	0.056	1200000	0.000066
157		0.37	0.065	1900000	0.00012
158		0.10	0.10	3100000	0.00029
159		0.073	0.039	2100000	0.000092
160		0.050	0.068	1100000	0.000074

【１０３２】

【表１０】

実施例	hFAP阻害アッセイ IC_{50} (nM)[1]	hFAP阻害アッセイ (堅固な結合体) IC_{50} (nM)[2]	hFAP結合アッセイ K_d (nM)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(on)}$ ($M^{-1}s^{-1}$)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(off)}$ ($1/s$)[3]
161		0.052	0.022	14000000	0.00028
162		0.053	0.018	1900000	0.000028
163		0.079	0.034	NV	NV
164		0.081	0.027	1400000	0.000036
165		0.32	0.051	1200000	0.000063
166	0.34	0.22	0.030	2200000	0.000049
167		0.091			
168		0.16	0.032	1600000	0.000048
169	0.22	0.057	0.16	6200000	0.00096
170	0.24	0.063	0.017	10000000	0.00018
171	0.28	0.13	0.086	1000000	0.000092
172	0.55	0.26	0.036	2400000	0.000076
173	0.27	0.078	0.51	110000	0.000054
174	0.44	0.26	0.13	1900000	0.00024
175	0.34	0.12	0.086	1400000	0.00012
176	0.54	0.087	1.9	120000	0.00022
177	0.29	0.11	0.56	100000	0.000058
178	0.20	0.042	0.053	3100000	0.00017
179		0.048	0.052	3200000	0.00016
180		0.20	1.3	560000	0.00095
181	0.94	0.38	0.16	180000	0.000027
182	0.41	0.19	0.093	250000	0.000042
183	0.33	0.19	0.086	NV	NV
184	0.40	0.22	0.015	950000	0.000014
185	0.23	0.12	0.043	NV	NV
186	0.27	0.10	0.045	NV	NV
187	0.098	0.072	0.070	3100000	0.00022

【１０３３】

【表１１】

実施例	hFAP阻害アッセイ IC_{50} (nM)[1]	hFAP阻害アッセイ（堅固な結合体） IC_{50} (nM)[2]	hFAP結合アッセイ K_d (nM)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(on)}$ ($M^{-1}s^{-1}$)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(off)}$ (1/s)[3]
188	0.28	0.19	0.011	2600000	0.000022
189		0.056	0.020	2600000	0.000051
190		0.069	0.020	1800000	0.000036
191		0.038	0.022	1500000	0.000033
192		0.051	0.0077	1300000	0.000014
193		0.24	0.16	740000	0.00012
194		0.046	0.066	1100000	0.000068
195		0.39	0.33	190000	0.000061
196	0.19	0.066	0.080	3200000	0.00026
197	0.72	0.42	0.75	88000	0.000066
198		0.056	0.038	2900000	0.00011
199		0.30	0.10	2300000	0.00026
200		0.24	0.090	2500000	0.00023
201		<0.025	0.059	1800000	0.00010
202		0.044	0.043	1600000	0.000070
203		0.26	0.15	440000	0.000063
204		0.067	0.068	850000	0.000058
205	0.27	0.067	0.026	2100000	0.000046
206	0.22	0.065	0.033	NV	NV
207		0.17	0.011	4600000	0.000053
208	0.22	0.11	0.046	5600000	0.00026
209	0.44	0.15	0.020	3200000	0.000042
210	0.44	0.18	0.026	3800000	0.000098
211	0.20	0.10	0.049	5900000	0.00020
212	0.29	0.26	0.10	3300000	0.00034
213	0.18	0.039	0.039	4400000	0.00017
214	0.20	0.079	0.043	2900000	0.000092

【１０３４】

【表１２】

実施例	hFAP阻害アッセイ IC_{50} (nM)[1]	hFAP阻害アッセイ (堅固な結合体) IC_{50} (nM)[2]	hFAP結合アッセイ K_d (nM)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(on)}$ ($M^{-1}s^{-1}$)[3]	hFAP結合アッセイ $k_{(off)}$ ($1/s$)[3]
215	0.41	0.12	0.095	1800000	0.00017
216	2.4	1.7	0.27	5200000	0.00090
217		0.67	0.71	1800000	0.0013
218		0.068	0.48	670000	0.00032
219		0.11	0.083	2400000	0.00020
220		0.091	0.038	1600000	0.000050
221		0.17	0.0048	8500000	0.000046
222		0.087	0.022	NV	NV
223		0.076	0.010	2500000	0.000026
224		0.073	0.023	3000000	0.000068
225		0.11	0.077	NV	NV
226		0.20	0.044	NV	NV
228		0.087			
229		0.091	0.010	2400000	0.000026
230		0.078			

1 IC_{50}は、単一の測定(n=1)の後に又は複数の測定(n=2–3)に関する幾何平均として報告される。

2 IC_{50}は、単一の測定(n=1)の後に又は複数の測定(n=2–6)に関する幾何平均として報告される。

3 K_dは、単一の測定(n=1)の後に又は複数の測定(n=2–4)に関する幾何平均として報告される。$k_{(on)}$及び$k_{(off)}$は、単一の測定(n=1)の後に又は複数の測定(n=2–4)に関する平均として報告される。NVは無効である。

【１０３５】

Ｄ．ＦＡＰ血漿阻害アッセイ

このアッセイを、血漿中のＦＡＰ標的結合酵素活性の検出のために実施例２３７に記載される方法から適合させた。血漿（抗凝固剤Ｋ２ＥＤＴＡ）を酵素源として使用した：ヒト血漿（ＡＺ　Ｂｉｏｂａｎｋから持ち寄られた）、マウス血漿（ＡＺ　ＡＳＴ　Ｂｉｏｂａｎｋ）、及びカニクイザル血漿（ＢｉｏＩＶＴ、＃ＮＨＰ００ＰＬＫ２ＦＮＮ、ロットＣＹＮ２２２８９５）。３８４ウェル黒色ｆｌｕｏｔｒａｃｋ　ＰＳプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　７８１０７６）を使用した。緩衝液（ＰＢＳ、０．１％　ＢＳＡ）中の２０μＬの希釈された血漿（カニクイザル及びヒト血漿希釈液１：４０、マウス血漿希釈液１：６７

）を、０．６μＬの化合物（ＤＭＳＯ中）に加えた。化合物を、５００ｎＭ　ＦＡＣからの１０ＣＲ、３倍希釈系列を使用して試験した。各アッセイ点に関して２つの複製を、同じプレートに対して実行した。蛍光ブランクの読み取り値を、基質の添加前に取得した。基質、Ａｌａ－Ｐｒｏ－ＡＭＣ（ＡＲＩ－３１４４）原液（ＤＭＳＯ中の２０ｍＭ）を、緩衝液（ＰＢＳ、０．１％　ＢＳＡ）中において１５０μＭ濃度に希釈し、２０μＬを加えて、７５μＭ　ＦＡＣを得た。プレートを暗所において室温で４０分間インキュベートした。プレートを、励起３６０ｎｍ及び発光４６５ｎｍによりＢｅｃｋｍａｎ　Ｐａｒａｄｉｇｍ（登録商標）リーダー上で読み取った。データを、１部位用量応答モデル（４パラメーターロジスティックフィット）を使用してＥｘｃｅｌ（ＩＤＢＳ　ＸＬｆｉｔ　Ａｄｄ－Ｉｎ）において解析した。IC_{50}値を、ｌｏｇ化合物濃度に対して阻害（％）をプロットすることによって決定した。生データシグナルを、０％　対照として希釈された血漿中の１．５％　ＤＭＳＯ及び１００％阻害剤対照として緩衝液（血漿なし）中の１．５％ＤＭＳＯを使用して標準化した。試験された化合物に関するデータは、表２において報告される。

【１０３６】

【表１３】

表2

実施例	FAPヒト血漿 IC_{50} (nM)[1]	FAPマウス血漿 IC_{50} (nM)[2]	FAPカニクイザル血漿 IC_{50} (nM)[3]
2	8.1	7.3	9.2
8	0.10	0.20	0.20
9	0.60	0.60	0.60
16	0.20	0.40	0.20
24	0.20	0.40	0.30
27	0.20	0.50	0.30
28	0.20	0.50	0.30
50	0.30	0.50	0.30
67	0.36	0.52	0.40
68	0.30	0.50	0.30
69	0.20	0.30	0.20
70	0.20	0.30	0.20
71	0.20	0.20	0.20
72	0.20	0.20	0.20
74	0.20	0.30	0.20
82	0.30	0.40	0.30
88	0.20	0.30	0.20
98	0.20	0.40	0.30
102	0.20	0.20	0.20
112	0.60	0.80	0.50
113	0.20	0.50	0.40
147	0.10	0.20	0.10
151	0.20	0.40	0.30
157	0.30	0.60	0.40
163	0.10	0.20	0.20
166	0.30	0.60	0.30
170	0.30	0.50	
171	0.20	0.30	
172	0.20	0.60	
173	0.10	0.20	
174	0.20	0.40	
175	0.20	0.40	
178	0.10	0.10	
181	0.30	0.90	0.50
184	0.20	0.60	0.30
195	0.90	1.4	1
196	0.10	0.20	
203	0.40	0.50	0.40
204	0.20	0.30	0.20
205	0.30	0.30	0.30

[1] IC_{50}は、単一の測定 (n=1)の後に又は複数の測定 (n=4)に関する幾何平均として報告される。

[2] IC_{50}は、単一の測定 (n=1)の後に又は複数の測定 (n=4)に関する幾何平均として報告される。

[3] IC_{50}は、単一の測定 (n=1)の後に報告される。

【１０３７】

実施例２３２：ｈＰｒｅｐ阻害アッセイ

化合物を、０．６ｎＭ　ＦＡＣ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、４３０８－ＳＥ）でプロリルエンドペプチダーゼ、プロリルオリゴペプチダーゼ（ｈＰＲＥＰ）酵素及び５０μＭ　ＦＡＣで基質Ｚ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－アミノ－メチルクマリン（Ｂａｃｈｅｍ、Ｉ－１１４５）を使用して生化学的阻害アッセイにおいて試験した。３８４低容量黒色プレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　＃７８４０７６）を使用した。４μＬの１．２ｎＭ酵素溶液（２５ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ＨＣｌ、２５０ｍＭ　ＮａＣｌ、０．０１％　Ｔｒｉｔｏｎ、Ｘ－１００、５ｍＭグルタチオン、ｐＨ７．５）を、１０ＣＲ、５０μＭ　ＦＡＣからの３倍希釈系列で４０

ｎＬの化合物（ＤＭＳＯ中）に加えた。プレートを暗所において室温で１５分間インキュベートした。４μＬの１００μＭ基質溶液（２５ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ＨＣｌ、２５０ｍＭ　ＮａＣｌ、０．０１％　Ｔｒｉｔｏｎ、Ｘ－１００、５ｍＭ　グルタチオン、ｐＨ７．５）を、各ウェルに加えた。プレートを１０００ｒｐｍで遠心分離し、暗所において室温で２０分間インキュベートした。プレートを、励起３４０ｎｍ及び発光４６０ｎｍによりＰＨＥＲＡｓｔａｒ（登録商標）リーダー上で読み取った。データを、Ｇｅｎｅｄａｔａ　Ｓｃｒｅｅｎｅｒ（登録商標）において解析した。ｌｏｇ化合物濃度に対して阻害（％）をプロットし、１部位用量応答モデルを用いて、IC_{50}値を決定した。生データシグナルを、０％　対照として０．５％　ＤＭＳＯ及び１００％阻害剤対照として５０μＭで参照化合物Ｂ（すなわち、（Ｒ）－Ｎ－（２－（４－シアノチアゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－７－メチルキノリン－４－カルボキサミド）を使用して標準化した。試験された化合物に関するデータは、表３において報告される。

【１０３８】

【表１４】

表3

実施例	PREP IC_{50} (nM)[1]	実施例	PREP IC_{50} (nM)[1]	実施例	PREP IC_{50} (nM)[1]
1	410	77	470	153	540
2	1700	78	890	154	590
3	690	79	630	155	380
4	1100	80	1500	156	310
5	220	81	1700	157	1200
6	200	82	930	158	560
7	510	83	640	159	280
8	1400	84	710	160	210
9	980	85	720	161	470
10	940	86	360	162	280
11	140	87	760	163	980
12	510	88	1200	164	240
13	380	89	1300	165	670
14	1200	90	1100	166	1700
15	2100	91	260	167	1000
16	1600	92	2400	168	630
17	160	93	1900	169	440
18	570	94	1800	170	260
19	160	95	740	171	270
20	430	96	880	172	540
21	93	97	890	173	940
22	470	98	790	174	87
23	160	99	1100	175	760
24	510	100	170	176	560
25	370	101	380	177	360
26	580	102	680	178	120
27	660	103	580	179	470
28	580	104	650	180	590
29	500	105	590	181	1600
30	510	106	520	182	210
31	760	107	1100	183	140
32	450	108	1000	184	1100
33	220	109	4400	185	130
34	430	110	1100	186	150

【１０３９】

【表１５】

実施例	PREP IC_{50} (nM)[1]	実施例	PREP IC_{50} (nM)[1]	実施例	PREP IC_{50} (nM)[1]
35	1700	111	1200	187	38
36	400	112	3600	188	430
37	270	113	490	189	440
38	480	114	230	190	690
39	500	115	130	191	550
40	280	116	230	192	200
41	640	117	170	193	360
42	880	118	360	194	460
43	1000	119	76	195	1200
44	540	120	25	196	84
45	190	121	88	197	1900
46	110	122	840	198	410
47	270	123	740	199	170
48	170	124	220	200	130
49	340	125	120	201	610
50	540	126	260	202	550
51	130	127	130	203	3500
52	400	128	110	204	920
53	170	129	330	205	640
54	300	130	540	206	330
55	440	131	360	207	430
56	220	132	3700	208	210
57	160	133	370	209	540
58	180	134	620	210	220
59	30	135	500	211	110
60	86	136	300	212	330
61	390	137	340	213	470
62	280	138	470	214	280
63	400	139	1000	215	250
64	610	140	840	216	190
65	100	141	460	217	310
66	490	142	530	218	390
67	1200	143	460	219	230
68	1700	144	460	220	390
69	2000	145	250	221	410
70	1100	146	450	222	490
71	1400	147	570	223	86
72	1900	148	420	224	670
73	1800	149	470	225	470
74	2300	150	2000	226	660
75	490	151	1000	227	600
76	510	152	690	228	1200
				229	320
				230	600

【１０４０】

【表１６】

実施例	PREP IC_{50} (nM)[1]	実施例	PREP IC_{50} (nM)[1]	実施例	PREP IC_{50} (nM)[1]
				B[2]	5.2
				C[3]	7.1

[1] IC_{50}は、単一の測定(n=1)の後に又は複数の測定(n=2–9)に関する幾何平均として報告される。
[2] 参照化合物B: (*R*)-*N*-(2-(4-シアノチアゾリジン-3-イル)-2-オキソエチル)-7-メチルキノリン-4-カルボキサミド
[3] 参照化合物C: (*R*)-*N*-(2-(4-シアノチアゾリジン-3-イル)-2-オキソエチル)-キノリン-4-カルボキサミド

【１０４１】
実施例２３３：ｈＤＰＰ阻害アッセイ
Ａ．ｈＤＰＰ７阻害アッセイ
化合物を、１５ｎＭ　ＦＡＣ（ＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、＃８００７０）でヒトジペプチジルペプチダーゼ７（ｈＤＰＰ７）酵素及び５μＭ　ＦＡＣで基質Ａｌａ－Ｐｒｏ－アミノ－メチルクマリン（ＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、＃８０３０５）を使用して生化学的阻害アッセイにおいて試験した。酵素反応を、５０μＬのＤＰＰアッセイ緩衝液（ＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、＃８０３００）中において室温にて３０分間二つ組で実行した。１０ＣＲ、３倍希釈系列の化合物溶液（ＤＭＳＯ中）を、最終濃度より１０倍高い濃度のアッセイ緩衝液中で調製し、最高化合物濃度が１００μＭ　ＦＡＣであり、ＤＭＳＯの濃度が全てのウェルにおいて１％であるように５μＬの希釈液を５０μＬの反応に加えた。プレートを、励起３４０ｎｍ及び発光４６０ｎｍによりＴｅｃａｎ　Ｉｎｆｉｎｉｔｅ　Ｍ１０００マイクロプレートリーダー上で読み取った。データを、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍにおいて解析した。ｌｏｇ化合物濃度に対して阻害（％）をプロットし、１部位用量応答モデルを用いて、IC_{50}値を決定した。生データシグナルを、０％対照として１％　ＤＭＳＯ及び１００％阻害剤対照として酵素がないものを使用して標準化した。試験された化合物に関するデータは、表４において報告される。
【１０４２】
Ｂ．ｈＤＰＰ８阻害アッセイ
化合物を、１．５ｎＭ　ＦＡＣ（ＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、＃８００８０）でヒトジペプチジルペプチダーゼ８（ｈＤＰＰ８）酵素及び５μＭ　ＦＡＣで基質Ａｌａ－Ｐｒｏ－アミノ－メチルクマリン（ＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、＃８０３０５）を使用して生化学的阻害アッセイにおいて試験した。酵素反応を、５０μＬのＤＰＰアッセイ緩衝液（ＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、＃８０３００）中において室温にて３０分間二つ組で実行した。１０ＣＲ、３倍希釈系列の化合物溶液（ＤＭＳＯ中）を、最終濃度より１０倍高い濃度のアッセイ緩衝液中で調製し、最高化合物濃度が１００μＭ　ＦＡＣであり、ＤＭＳＯの濃度が全てのウェルにおいて１％であるように５μＬの希釈液を５０μＬの反応に加えた。プレートを、励起３４０ｎｍ及び発光４６０ｎｍによりＴｅｃａｎ　Ｉｎｆｉｎｉｔｅ　Ｍ１０００マイクロプレートリーダー上で読み取った。データを、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍにおいて解析した。ｌｏｇ化合物濃度に対して阻害（％）をプロットし、１部位用量応答モデルを用いて、IC_{50}値を決定した。生データシグナルを、０％対照として１％　ＤＭＳＯ及び１００％阻害剤対照として酵素がないものを使用して標準化した。試験された化合物に関するデータは、表４において報告される。
【１０４３】
Ｃ．ｈＤＰＰ９阻害アッセイ
化合物を、０．４ｎＭ　ＦＡＣ（ＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、＃８００９０）でヒトジペプチジルペプチダーゼ９（ｈＤＰＰ９）酵素及び５μＭ　ＦＡＣで基質Ａｌａ－Ｐｒ

ｏ－アミノ－メチルクマリン（ＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、＃８０３０５）を使用して生化学的阻害アッセイにおいて試験した。酵素反応を、５０μＬのＤＰＰアッセイ緩衝液（ＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、＃８０３００）中において室温にて３０分間二つ組で実行した。１０ＣＲ、３倍希釈系列の化合物溶液（ＤＭＳＯ中）を、最終濃度より１０倍高い濃度のアッセイ緩衝液中で調製し、最高化合物濃度が１００μＭ　ＦＡＣであり、ＤＭＳＯの濃度が全てのウェルにおいて１％であるように５μＬの希釈液を５０μＬの反応に加えた。プレートを、励起３４０ｎｍ及び発光４６０ｎｍによりＴｅｃａｎ　Ｉｎｆｉｎｉｔｅ　Ｍ１０００マイクロプレートリーダー上で読み取った。データを、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍにおいて解析した。ｌｏｇ化合物濃度に対して阻害（％）をプロットし、１部位用量応答モデルを用いて、IC_{50}値を決定した。生データシグナルを、０％対照として１％　ＤＭＳＯ及び１００％阻害剤対照として酵素がないものを使用して標準化した。試験された化合物に関するデータは、表４において報告される。

【１０４４】

【表１７】

表4

実施例	hDPP7 IC_{50} (nM)[1]	hDPP8 IC_{50} (nM)[1]	hDPP9 IC_{50} (nM)[1]
8	>100000	3300	400
9	>100000	5100	640
27	>100000	4300	1100
67	33000	13000	1900
68	>100000	6600	1500
69	>100000	7500	950
70	>100000	4700	1400
71	>100000	5900	1900
72	>100000	6600	2500
80	>100000	3500	1400
110	>100000	430	250
111	>100000	950	410
151	>100000	3800	2000
163	>100000	3900	1500
171	>100000	3000	630

[1] IC_{50}は、単一の測定 (n=1)の後に報告される。

【１０４５】

実施例２３４：代謝安定性アッセイ

Ａ．アルデヒドオキシダーゼ（ＡＯ）代謝アッセイ１

ＡＯに媒介される代謝を、基本的にはＤｒｕｇ　Ｍｅｔａｂ．Ｄｉｓｐ．２０１０，３８，１３２２に記載されるとおりに測定した。リン酸緩衝液、ｐＨ７．４中のヒト肝臓細胞質ゾル（Ｃｏｒｎｉｎｇ　ｌｉｆｅ　ｓｃｉｅｎｃｅｓ、ＵｌｔｒａＰｏｏｌ　Ｈｕｍａｎ　Ｃｙｔｏｓｏｌ　１５０、製品４５２１１５）を、９００ｒｐｍで振盪させながら３７℃で５分間プレインキュベートした。反応を、陽性対照、ザレプロンを含む予め希釈された試験化合物の添加により開始し、最終条件２．５ｍｇ／ｍＬ　ヒト肝臓細胞質ゾル画分、１μＭ試験化合物、０．０１％　ＤＭＳＯ及び０．０９％　ＭｅＣＮとともに３７℃でインキュベートした。試料を、０、１０、３０、６０、９０及び１２０分で取得される時点を伴って１２０分間インキュベートした。一定分量（２５μＬ）を、内部標準（４－（（２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メトキ

シ）－２－エチルキノリン、（Ｊ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ　１９９２，３５，４０２７）を含有する１００μＬ　ＭｅＣＮで沈殿させ、３５００ｒｐｍで１０分間遠心分離し、上清を、ＨＰＬＣ用超純水で７分の１（ｖ／ｖ）に希釈した後、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって分析した。全てのインキュベーションを二つ組で実行した。親化合物の消耗に対応するインビトロ消失速度定数を、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌシートにおいて一次崩壊計算を使用して各反応に関して決定した。いくつかの場合において、実験を、アルデヒドオキシダーゼ阻害剤の存在下でさらに実行した：細胞質ゾル混合物を、試験化合物の添加の前に９００ｒｐｍにて３７℃で５分間振盪させながら３μＭラロキシフェンとともにプレインキュベートした。試験された化合物に関するデータは、表５において報告される。

【１０４６】

Ｂ．アルデヒドオキシダーゼ（ＡＯ）代謝アッセイ２

ＡＯに媒介される代謝を、基本的にはＤｒｕｇ　Ｍｅｔａｂ．Ｄｉｓｐ．２０１０，３８，１３２２に記載されるとおりに測定した。ヒト肝臓細胞質ゾル（ＢｉｏｒｅｃｌａｍａｔｉｏｎＩＶＴ、使用前に－８０℃で保管される、タンパク質濃度２．５ｍｇ／ｍＬ）及び０．１Ｍリン酸緩衝液（０．１ｍＭ　ＥＤＴＡを伴う）ｐＨ７．４を、３７℃でプレインキュベートした。反応を、試験化合物（最終基質濃度１μＭ、最終ＤＭＳＯ濃度０．３％及び最終インキュベーション体積５００μＬ）の添加によって開始した。フタラジン（ＡＯによって代謝されることが知られる）を、対照化合物として使用した。試験化合物を、０、５、１５、３０、６０及び１２０分間インキュベートした。反応は、一定分量のインキュベート物を適切な時点で内部標準を含有する有機溶媒中に除去することによって停止された。終了プレートを、２５００ｒｐｍにて４℃で３０分間遠心分離して、タンパク質を沈殿させた。試料上清を、最大４個の化合物のカセット中で合わせ、一般的なＬＣＭＳ／ＭＳ条件を使用して分析した。時間に対するｌｎピーク面積比率（化合物ピーク面積／内部標準ピーク面積）のプロットから、線の勾配を決定した。その後、半減期及び固有クリアランスを、以下の式を使用して計算した：

消失速度定数（ｋ）＝（－勾配）

半減期（$t_{1/2}$）（分）＝０．６９３／ｋ

固有クリアランス（CL_{int}）（μＬ／分／ｍｇタンパク質）＝Ｖ×０．６９３／$t_{1/2}$

式中、Ｖ＝インキュベーション体積（μＬ）／タンパク質（ｍｇ）

固有クリアランス値（CL_{int}）、半減期及びCL_{int}の標準誤差とともに各時点で残留している親化合物のパーセンテージが報告された。試験された化合物に関するデータは、表５において報告される。

【１０４７】

【表１８】

表5

実施例	AO-アッセイ 1 CL_{int} (μL/min/mg)[1]	AO-アッセイ 2 CL_{int} (μL/min/mg)[1]
8	0.50	
9	<0.50	
22		0.07
27		0.12
40		1.1
47		1.3
67	<0.50	0.25
68	<0.50	
69	<0.50	
71		0.56
107		0
129		0.76
151		0.32
163		0.30
170	<0.50	0.18
171	<0.50	
172	<0.50	
173		0.58
175	0.60	
196	<0.50	
205		0.68
化合物 A[2]	3.8	
化合物 C[3]	5.3	

[1] CL_{int}は、単一の測定 (n=1)の後に報告される。

[2] **化合物A** ((*S*)-*N*-(2-(2-シアノ-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)キノリン-4-カルボキサミド, *J Med Chem* **2014**, 57, 3053)

[3] **化合物C** (*R*)-*N*-(2-(4-シアノチアゾリジン-3-イル)-2-オキソエチル)キノリン-4-カルボキサミド

【１０４８】

Ｃ．ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）

ＨＬＭにおける代謝安定性は、Ｊ Ｃｏｍｐｕｔ Ａｉｄｅｄ Ｍｏｌ Ｄｅｓ ２０１５，２９，７９５に記載されるとおりに測定された。試験された化合物に関するデータは、表６において報告される。

【１０４９】

Ｄ．ラット肝細胞（ｒＨｅｐ）

ラット肝細胞における代謝安定性は、Ｊ Ｃｏｍｐｕｔ Ａｉｄｅｄ Ｍｏｌ Ｄｅｓ ２０１５，２９，７９５に記載されるとおりに測定された。試験された化合物に関するデータは、表６において報告される。

【１０５０】

Ｅ．ヒト肝細胞（ｈＨｅｐ）

ヒト肝細胞における代謝安定性は、Ｘｅｎｏｂｉｏｔｉｃａ ２０１０，４０，６３７に記載されるとおりに測定された。試験された化合物に関するデータは、表６において報告される。

【１０５１】

【表１９】

表6

実施例	HLM CL_{int} [1] (μL/min/mg)	rHep CL_{int} [2] (μL/min/1E6)	hHep CL_{int} [3] (μL/min/1E6)
1	14	4.9	<1
2	22	3	<1
3	75	28	
4	50	14	
5	93	32	
6	NV	100	
7	31	2.6	
8	<3	2.7	<1
9	21	4.3	<1
10	130	41	
11	<3	2.5	
12	6.4	<1	
13	12	5.4	
14	<3	<1	
15	43	11	
16	<3	<1	
17	48	16	
18	22	6	3.7
19	190	63	
20	290	120	
21	15	17	<1
22	21	14	2.9

実施例	HLM CL_{int} [1] (μL/min/mg)	rHep CL_{int} [2] (μL/min/1E6)	hHep CL_{int} [3] (μL/min/1E6)
114	170	36	
115	120	20	
116	98	15	
117	170	29	
118	41	21	
119	68	27	
120	100	27	
121	43	13	
122	<3	<1	
123	32	7.1	1.6
124	12	14	
125	14	7.4	
126	16	10	
127	11	8.2	
128	27	11	
129	<3	1.4	
130	54	11	
131	97	16	
132	38	8.5	
133	40	8.8	
134	210	74	
135	23	6.8	

【１０５２】

【表２０】

実施例	HLM CL_{int}[1] (μL/min/mg)	rHep CL_{int}[2] (μL/min/1E6)	hHep CL_{int}[3] (μL/min/1E6)
23	25	27	
24	14	20	<1
25	23	14	
26	31	7.6	
27	16	8.3	<1.4
28	<3	13	2.6
29	18	4.5	<1
30	<3	7.2	<1
31	45	14	
32	40	19	4.1
33	92	44	
34	38	33	
35	63	64	
36	48	19	
37	66	30	
38	>300	>300	
39	120	31	
40	23	15	<1
41	30	12	
42	21	7.6	2.7
43	36	9.1	
44	220	160	
45	260	160	
46	190	72	
47	32	33	
48	89	51	

実施例	HLM CL_{int}[1] (μL/min/mg)	rHep CL_{int}[2] (μL/min/1E6)	hHep CL_{int}[3] (μL/min/1E6)
136	<3	4.8	
137	70	17	
138	20	33	
139	72	13	
140	32	7.7	
141	54	11	
142	43	6.7	
143	40	13	
144	14	7	
145	40	10	
146	11	4.3	
147	17	2.9	
148	53	12	
149	56	7	
150	49	5	
151	10	4.5	<1
152	23	8.2	
153	<3	<1	
154	<3	2.7	
155	19	3.2	
156	140	120	
157	7.3	<1	<1
158	17	4.7	
159	61	47	
160	45	33	
161	6.7	8.5	

【１０５３】

【表２１】

実施例	HLM CL_{int}[1] (μL/min/mg)	rHep CL_{int}[2] (μL/min/1E6)	hHep CL_{int}[3] (μL/min/1E6)
49	58	48	
50	13	20	1.7
51	14	24	
52	22	21	
53	120	71	
54	57	49	
55	55	63	
56	>300	160	
57	>300	>300	
58	140	72	
59	>300	91	
60	210	120	
61	47	26	
62	31	46	
63	180	30	
64	56	29	
65	150	110	
66	<3	<1	
67	<5.2	3.4	<1
68	12	5.2	<1
69	5.6	2.6	<1
70	18	5.9	2
71	7	4	<1
72	9.7	2.7	<1
73	32	11	
74	28	13	<1

実施例	HLM CL_{int}[1] (μL/min/mg)	rHep CL_{int}[2] (μL/min/1E6)	hHep CL_{int}[3] (μL/min/1E6)
162	44	3.4	
163	5.6	<1	<1
164	22	8.1	
165	<3	<1	
166	<3	<1	<1
167	<3	<1	
168			
169	18	8.8	
170	4.9	4.2	1.3
171	7	3.1	<1
172	22	3.7	<1
173	12	2.2	
174	12	7.2	
175	10	9.7	
176	92	15	
177	13	7.4	
178	16	7.2	
179	140	47	
180	110	3	
181	<3	2	<1
182	100	26	
183	49	19	
184	<3	<1	<1
185	58	15	
186	70	24	
187	190	140	

【１０５４】

【表２２】

実施例	HLM CL_{int}[1] (μL/min/mg)	rHep CL_{int}[2] (μL/min/1E6)	hHep CL_{int}[3] (μL/min/1E6)
75	9	6.7	
76	4.2	3.5	
77	7.1	5.4	
78	23	12	1.2
79	21	6.2	
80	7.5	2	<1
81	17	8.1	
82	39	11	
83	70	9.2	
84	64	26	
85	260	35	
86	160	44	
87	52	12	
88	22	8.6	<1
89	16	7.1	<1
90	100	20	4.6
91	<3	8	
92	14	1.7	<1
93	<3	2.6	
94	7.1	2.2	<1
95	63	13	
96	71	15	
97	32	19	
98	26	13	1.8
99	16	8.1	1.9
100	NV	280	

実施例	HLM CL_{int}[1] (μL/min/mg)	rHep CL_{int}[2] (μL/min/1E6)	hHep CL_{int}[3] (μL/min/1E6)
188	3.1	1.8	<1
189	11	<1	
190	<3	<1	
191	94	5.3	
192	28	2.9	
193	53	11	
194	78	44	
195	<3	1.8	
196	<3	4.7	
197	15	5.3	
198	20	22	
199	>300	250	
200	>300	>300	
201	<3	<1	
202	7.7	<1	
203	12	2.9	
204	8	1.8	
205	26	17	<1.1
206	46	130	
207	<3	1.4	
208	72	12	
209	170	52	
210	220	250	
211	200	190	
212	110	57	
213	31	19	

【１０５５】

【表２３】

実施例	HLM CL_{int}[1] (μL/min/mg)	rHep CL_{int}[2] (μL/min/1E6)	hHep CL_{int}[3] (μL/min/1E6)
101	8.6	2.3	
102	12	10	1.2
103	54	23	
104	130	28	
105	180	18	
106	47	21	
107	42	8.1	2.8
108	53	12	
109			
110	39	3.3	
111	20	<1	
112	<3	<1	<1
113	<3	11	<1.5

実施例	HLM CL_{int}[1] (μL/min/mg)	rHep CL_{int}[2] (μL/min/1E6)	hHep CL_{int}[3] (μL/min/1E6)
214	27	15	
215	8	3.9	
216	58	17	
217	>300	37	
218	37	18	
219	160	75	
220	<3	4.4	
221	<3	3.8	
222	40	4.2	
223	57	51	
224	<3	<1	
225	110	37	
226	94	44	
227	17	2.8	
228	<3	9	<1
229	<3	15	
230	<3	2.8	

[1] CL_{int}は、単一の測定(n=1)の後に又は複数の測定(n=2–3)に関する平均として報告される。

[2] CL_{int}は、単一の測定(n=1)の後に又は複数の測定(n=2–3)に関する幾何平均として報告される。

[3] CL_{int}は、単一の測定(n=1)の後に又は複数の測定(n=2)に関する幾何平均として報告される。

【１０５６】

実施例２３５：Ｃａｃｏ－２細胞透過性

Ｃａｃｏ－２細胞透過性は、Ｍｏｌ　Ｐｈａｒｍ　２０１７，１４，１６０１に記載されるとおりに測定された。試験された化合物に関するデータは、表７において報告される。

【１０５７】

【表２４】

表7

実施例	Caco2 AB 固有 P_{app}^{1} (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) A - B P_{app}^{1} (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) B - A P_{app}^{1} (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) 排出 速度
1		4.7	29	6.1
2	23	0.98	31	32
4		1.6	28	18
5		1.9	32	17
7		0.34	20	59
8	17	1.8	28	16
9	18	1.9	23	12
11		0.34	9.8	29
12		0.29	19	65
14		0.15	2.4	16
15		0.30	13	45
16		0.16	4.2	26
18	13	0.90	31	34
21		3.7	23	6.2
22	41	6.9	26	3.8
24		3.5	33	9.3
27	30	4.9	29	5.9
28	21	1.6	20	12
29	26	3.7	37	10
30	15	3.1	30	9.6
32		8.7	28	3.3
33		7.5	19	2.5

実施例	Caco2 A - B 固有 P_{app}^{1} (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) A - B P_{app}^{1} (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) B - A P_{app}^{1} (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) 排出 速度
102	9	0.97	21	22
107		0.78	25	32
108		1.4	22	16
111		0.17	10	61
112	<0.24	0.51	3	6
113	20	1.9	23	12
122		0.20	10	50
123	14	0.17	29	170
124		0.65	39	59
128		0.57	26	45
129		0.39	21	54
135		4.4	29	6.5
138		5.5	32	5.8
147		2.7	40	15
151	9.5	2.6	30	11
152		3.2	25	7.8
153		0.82	23	28
154		0.32	12	37
155		4.2	27	6.5
157		2	29	15
163	8.7	0.99	22	22
165	0.51			

【１０５８】

【表２５】

実施例	Caco2 AB 固有 P_{app}^{1} (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) A - B P_{app}^{1} (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) B - A P_{app}^{1} (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) 排出 速度
40	20	3	28	9.3
41	16			
42		2.8	33	12
50		0.83	27	32
67	6	1	19	19
68	16	2.5	21	8.3
69	7.6	0.79	22	28
70		1.4	26	18
71		0.78	23	30
72		1.3	24	19
74		1.8	53	29
75		0.77	17	21
76		0.64	20	31
77		0.57	16	29
78		1.2	27	21
79		1.1	33	29
80		0.81	25	31
81		1	25	24
87		1.4	29	21
88	13	1.3	29	23
89	5.4	0.38	18	47
90		1.2	19	16
91		0.90	30	33
92		0.12	4.2	35

実施例	Caco2 A - B 固有 P_{app}^{1} (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) A - B P_{app}^{1} (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) B - A P_{app}^{1} (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) 排出 速度
166	2	0.56	13	24
167		0.13	9.5	74
170	10	1.4	24	17
171	3.8	0.27	22	81
172		0.26	21	84
173		0.18	24	130
174		0.54	25	46
175		0.52	6.4	12
177		1.3	22	17
181	<0.20	0.24	3.3	13
184	0.10	0.25	0.78	3.1
188	0.28	0.18	3.7	21
189		0.29	13	46
190		0.32	7.6	24
192		0.51	39	76
195		0.40	4.8	12
196		0.63	10	17
198		3.4	36	11
201	4.8			
202	5.2			
203		0.40	8	20
204		0.44	8.5	19
205	25	3.4	23	6.9
207		2.3	30	13

【１０５９】

【表２６】

実施例	Caco2 AB 固有 P_{app}[1] (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) A - B P_{app}[1] (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) B - A P_{app}[1] (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) 排出 速度
93		0.33	17	50
94		0.15	4.4	29
97		0.52	23	45
98	8.6	0.71	18	25
99		0.46	21	46

実施例	Caco2 A - B 固有 P_{app}[1] (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) A - B P_{app}[1] (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) B - A P_{app}[1] (1E-6.cm/s)	Caco2 双方向的 (ABBA) 排出 速度
215		0.48	29	59
216		0.62	40	65
220		0.29	16	56
224	1.2			
228	0.9	25	27	0.9
229	0.7	22	32	0.7
230	2	34	17	2

[1] P_{app}は、単一の測定(n=1)の後に又は複数の測定(n=2–4)に関する平均として報告される。

【１０６０】

実施例２３６：動力学的溶解度

動力学的溶解度は、Ｃｏｍｐｕｔ Ａｉｄｅｄ Ｍｏｌ Ｄｅｓ ２０１５，２９，７９５に記載されるとおりに測定された。試験された化合物に関するデータは、表８において報告される。

【１０６１】

【表２７】

表8

実施例	溶解度 (μM)[1]	実施例	溶解度 (μM)[1]	実施例	溶解度 (μM)[1]
1	>1000	77	850	153	930
2	83	78	190	154	850
3	700	79	610	155	400
4	55	80	980	156	100
5	11	81	900	157	62
6	120	82	970	158	8.9
7	>1000	83	840	159	550
8	680	84	940	160	1.8
9	310	85	800	161	84
10	270	86	640	162	140
11	170	87	910	163	160
12	830	88	>980	164	64
13	27	89	910	165	>1000
14	830	90	>1000	166	>910
15	890	91	>1000	167	240
16	170	92	810	168	
17	250	93	300	169	26
18	93	94	920	170	11
19	480	95	960	171	320
20	900	96	>1000	172	100
21	390	97	950	173	32
22	460	98	>1000	174	800
23	63	99	800	175	640
24	500	100	36	176	800
25	130	101	>1000	177	40
26	15	102	>1000	178	6
27	720	103	>1000	179	110
28	73	104	930	180	170
29	560	105	>1000	181	>1000
30	>1000	106	700	182	230
31	180	107	>1000	183	19
32	240	108	880	184	930
33	85	109		185	7
34	770	110	950	186	130
35	600	111	330	187	19
36	<98	112	670	188	990
37	210	113	71	189	840
38	33	114	4.5	190	>1000

【１０６２】

【表２８】

実施例	溶解度 (μM)[1]	実施例	溶解度 (μM)[1]	実施例	溶解度 (μM)[1]
39	22	115	0.59	191	400
40	290	116	490	192	530
41	620	117	25	193	940
42	850	118	20	194	480
43	52	119	1	195	830
44	140	120	0.92	196	700
45	340	121	44	197	6
46	190	122	>1000	198	38
47	57	123	280	199	85
48	18	124	38	200	81
49	13	125	38	201	90
50	33	126	400	202	140
51	56	127	120	203	540
52	57	128	960	204	480
53	2.6	129	58	205	270
54	13	130	16	206	26
55	11	131	140	207	280
56	5.9	132	13	208	1.6
57	150	133	<380	209	970
58	5.8	134	71	210	150
59	40	135	310	211	110
60	160	136	21	212	16
61	670	137	74	213	100
62	640	138	260	214	230
63	690	139	50	215	350
64	130	140	39	216	710
65	49	141	140	217	410
66	210	142	1.8	218	<0.16
67	>860	143	33	219	2.5
68	180	144	18	220	460
69	>1000	145	5.3	221	360
70	580	146	24	222	120
71	990	147	40	223	<1.6
72	>1000	148	3.4	224	50
73	310	149	130	225	2.2
74	180	150	77	226	4.5
75	930	151	850	227	852
76	>1000	152	810	228	879
				229	>1000
				230	>1000

[1]溶解度は、単一の測定(n=1)の後に又は複数の測定(n=2–3)に関する平均として報告される。

【１０６３】

実施例２３７：マウス血漿におけるＦＡＰ標的結合酵素活性

マウス血漿におけるＦＡＰ酵素活性に対する試験化合物の効果は、線維芽細胞活性化タンパク質アルファ（ＦＡＰ）特異的蛍光発生基質ジペプチドークマリン、Ａｌａ－Ｐｒｏ－ＡＭＣ、（ＡＲＩ－３１４４）を使用する酵素アッセイにおいて評価された。このアッセイにおいて、ＦＡＰは、Ａｌａ－Ｐｒｏ－ＡＭＣを切断して、酵素活性と相関する蛍光シグナルとして測定される遊離ＡＭＣを放出する。

【１０６４】

雄Ｃ５７ＢＬ／６マウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、８週齢は

、１２時間の明／暗周期（０６：００～１８：００　明）により温度制御された部屋において単独で収容された。マウスは、水及びラット固形飼料食餌（Ｒ７０、Ｌａｃｔａｍｉｎ、Ｋｉｍｓｔａｄ、Ｓｗｅｄｅｎ）を自由に利用し、到着後５日間馴化させられた。馴化後、全てのマウスは、単回の経口用量の試験化合物（３又は１０ｍｇ／ｋｇ）を受容した。全血化合物暴露測定のための血液試料は、経口投与の０．２５、０．５、１、２、４、８及び２４時間後に採取された。試料を、ＥＤＴＡキャピラリーチューブ（２０μＬ、Ｋ２Ｅ、ＲＥＦ　１９．４４７）中に回収し、９６ディープウェルプレート（ＮＵＮＣ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｄｉｓｃｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）に移し、さらなる分析が実施されるまで－２０℃で保管した。血漿ＦＡＰ酵素活性測定のための血液試料は、投与の０、０．２５、０．５、１、２、８及び２４時間後に採取された。２５μＬの全血を、ＥＤＴＡ　Ｍｉｃｒｏｖｅｔｔｅ（登録商標）ＣＢ　３００（Ｋ２Ｅ、ＲＥＦ　１６．４４４．１００）チューブ中に回収し、４，０００×ｇで５分間遠心分離した。次に、１０μＬの血漿を、ＰＣＲチューブに移し、さらなる分析が実施されるまで－２０℃で保管した。全ての血液試料を、伏在静脈穿刺によって採取した。

【１０６５】

組換えヒトＦＡＰ（ＰＢ－１７－１８３７、コンストラクトＰＬ－１７－０２７８、ｃｄ３３－ＦＡＰ（２７－７５７）－６Ｈｉｓ、Ｍｗ８５９２６Ｄａ）を、このアッセイのための標準物質として使用した。タンパク質は、培地中においてＳｆ２１細胞（昆虫細胞）から分泌され、親和性（バッチ様式、Ｎｉ　ｅｘｃｅｌレジン）及びサイズ排除クロマトグラフィー（Ｓｕｐｅｒｄｅｘ２００）で精製され、濃縮され、－８０℃での保管のために等分されて液体N_2中で冷凍された。組換えＦＡＰを、タンパク質緩衝液（２５ｍＭ　Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、ｐＨ７．６、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、５％　グリセロール、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．２５ｍＭ　ＴＣＥＰ）中で希釈し、５μＬの一定分量（０．１ｍｇ／ｍＬ、１．１５μＭ）を－８０℃で保管した。標準物質を、２倍希釈段階、８種の濃度、４つの複製物（ＦＡＣ：１．２ｎＭ、０．６ｎＭ、０．３ｎＭ．．．）を使用して調製した。プレートを、励起３６０ｎｍ及び発光４６５ｎｍによりＢｅｃｋｍａｎ　Ｐａｒａｄｉｇｍリーダー上で読み取った。蛍光測定を、室温で６０分間５分毎に動力学的読み取りにより実施した。データを、線形回帰（ｙ＝ｋ＊ｘ＋ｍ）モデルを使用してＥｘｃｅｌ（ＩＤＢＳ　ＸＬｆｉｔ　Ａｄｄ－Ｉｎ）において分析して、ヒト組換えＦＡＰ標準曲線を作成した。

【１０６６】

アッセイの日に、血漿を、緩衝液（ＰＢＳ、０．１％　ＰＢＳ）中で２０μＬの体積に希釈し（１：２）、７．５μＬをアッセイプレート（３８４ウェル黒色、ｆｌｕｏｔｒａｃｋ　ＰＳ、Ｇｒｅｉｎｅｒ　７８１０７６）に移した。Ａｌａ－Ｐｒｏ－ＡＭＣ（１０ｍＭ　ＤＭＳＯ中の原液）を、緩衝液（ＰＢＳ、０．１％　ＢＳＡ）中で１５０μＭ濃度に希釈し（１２ｍＬの緩衝液に対して１８０μＬの原液）、７．５μＬをアッセイプレートに加えた後、混合物をピペッティングした。プレートを、励起３６０ｎｍ及び発光４６５ｎｍによりＢｅｃｋｍａｎ　Ｐａｒａｄｉｇｍリーダー上で読み取った。蛍光測定を、室温で６０分間５分毎に動力学的読み取りにより実施した。上記のとおり、ＦＡＰは、Ａｌａ－Ｐｒｏ－ＡＭＣを切断して、蛍光シグナルとして測定される遊離ＡＭＣを放出する。

【１０６７】

次に、各試験化合物のインビボ効力IC_{50}が、化合物の血漿暴露Ｃを以下の式を使用して血漿中の標的結合に関連させることによって推定された。

【数１】

$$E = E_0\left(1 - \frac{I_{max}C}{IC_{50} + C}\right)$$

式中、E_0は、投与前の血漿中のＦＡＰベースラインであり、I_{max}は、化合物の最大効

果である。それぞれの標的結合実験からのデータは別々に検討され、したがって、各化合物に関するＦＡＰベースラインのわずかに異なる推定値が得られた。完全な阻害は、より早い時点で全ての試験化合物に関して達成され、したがって、パラメーターI_{max}を、全ての化合物に関して１に固定した。パラメーター推定は、パラメーター推定方法としてのアルゴリズム「Ｎａｉｖｅ　Ｐｏｏｌｅｄ」によりＰｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　Ｃｅｒｔａｒａビルド８．１．０．３５３０においてなされた。試験化合物に関するインビボIC_{50}推定値は、表９において報告される。

【１０６８】

【表２９】

表9

実施例	インビボマウス IC_{50} (nM)[1]
27	1.4
67	0.18
68	19
69	2.1
71	2.8
72	7.2
80	9.0
113	2.0
151	3.3
163	3.0
169	1.4
170	8.7
171	2.5
205	1.2

【１０６９】

特定の実施形態及び実施例が上で記載されているが、これらの実施形態及び実施例は単なる例示であり、本開示の範囲を限定しない。変更及び改変は、以下の特許請求の範囲に定義されるとおりのより広範な態様において本開示から逸脱することなく、当技術分野における通常の技術に従ってなされ得る。例えば、本明細書に記載される任意の実施形態を本明細書に記載される任意の他の好適な実施形態と組み合わせて、追加の実施形態を提供することができる。

【１０７０】

当業者によって理解されるとおり、成分の量、分子量、反応条件などの特性を表すものを含む全ての数は、近似であり、全ての場合において用語「約」によって修飾されていると理解される。これらの値は、本開示の教示を利用して当業者が得ようとする所望の特性に応じて変動し得る。また、そのような値は、それぞれの試験測定において見出される標準偏差から必然的に生じるばらつきを本質的に含むことが理解される。

【１０７１】

また、当業者であれば、マーカッシュ群のように要素が共通の方法でともにグループ化されている場合、本開示は、全体として列挙された群全体だけでなく、群の各要素のそれぞれ、及び主な群の全ての可能な亜群を包含することを容易に認識するであろう。加えて、全ての目的のために、本開示は、主な群だけでなく、群の要素の１つ以上を欠く主な群も包含する。本開示はまた、特許請求された開示における群の要素のいずれかの１つ以上の明示的な除外又は放棄を想定する。

【１０７２】

当業者によって理解されるとおり、あらゆる目的、特に、記述を提供するという観点から、本明細書で開示される全ての範囲は、範囲を構成する個々の値、特に整数値と同様に

、あらゆる可能な部分範囲及びその部分範囲の組み合わせも包含する。列挙されたどの範囲も、同じ範囲が少なくとも等しい２分の１、３分の１、４分の１、５分の１、１０分の１などに分解されていることを十分に記載し、可能であるものとして容易に認識され得る。非限定的な例として、本明細書で論じられる各範囲は、下位３分の１、中位３分の１及び上位３分の１などに容易に分解され得る。例えば、範囲Ｃ（１～６）は、部分範囲Ｃ（２～６）、Ｃ（３～６）、Ｃ（３～５）、Ｃ（４～６）など、並びに個々にC_1（メチル）、C_2（エチル）、C_3（プロピル）、C_4（ブチル）、C_5（ペンチル）及びC_6（ヘキシル）を含む。また、当業者によって理解されるとおり、「最大」、「少なくとも」、「～より大きい」、「～より小さい」、「～より多い」、「以上」などの全ての語は、列挙される数を含み、後に上で論じられるとおりの部分範囲に分解され得る範囲を指す。同様に、本明細書で開示される全ての比率もまた、より広い比率の中にある全ての部分比率を含む。

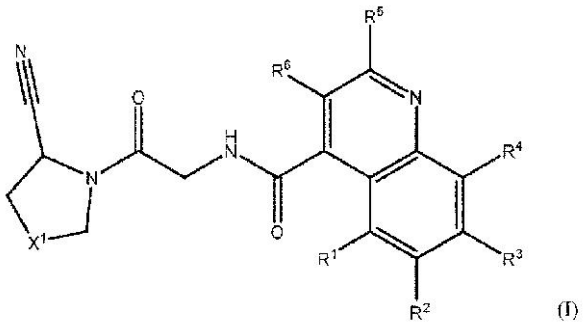
【１０７３】

本開示における「工程」に対する参照は、便宜的な目的のためにのみ使用され、本明細書に記載されるとおりの開示を分類、定義又は限定しない。

本発明は、次の態様を含む。

［項１］　式（Ｉ）の構造を有する化合物：

【化１】



(I)

又はその薬学的に許容される塩（式中：

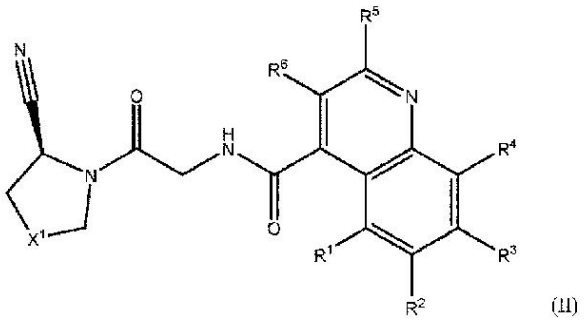
X^1は、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、及び－Ｓ（Ｏ）$_2$－からなる群から選択され；

R^1は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～6}$－アルコキシからなる群から選択され；

R^2は、

（ａ）合計で４～１０個の環原子を含有するヘテロシクリル（ヘテロシクリル環は：（ｉ）飽和、部分飽和、又は完全不飽和の単環式又は縮合二環式環であり、（ｉｉ）１、２、又は３個の窒素環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、$C_{1～6}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{3～6}$－シクロアルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルカルボニル、$C_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、$C_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、$C_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシフェニル－$C_{1～3}$－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つ（ａ）前記$C_{1～6}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{3～6}$－シクロアルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルカルボニル、$C_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、$C_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－C

１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシフェニル－Ｃ１～３－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく、且つ（ｂ）前記Ｃ１～６アルキルはさらに、１個以上のヒドロキシで置換されてもよい）；
（ｂ）合計で５～１０個の環原子を含有するヘテロシクリル（ヘテロシクリル環は：（ｉ）飽和、部分飽和、又は完全不飽和の単環式又は縮合二環式環であり、（ｉｉ）（ａ）１個の窒素環原子及び１個の酸素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、又は（ｂ）１個の窒素環原子及び１個の硫黄環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つ前記Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい）；及び
（ｃ）合計で６～１１個の環原子を含有するスピロヘテロシクリル（前記スピロヘテロシクリルは：（ｉ）２個の飽和環を含み、（ｉｉ）（ａ）１又は２個の窒素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、（ｂ）１又は２個の窒素環原子及び１又は２個の酸素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、又は（ｃ）１個の窒素環原子及び１個の硫黄環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－ハロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～６－ハロアルコキシ、及びＣ１～６－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される）
からなる群から選択され；
Ｒ３は、水素、ハロゲン、及びＣ１～３－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ４は、水素、ハロゲン、及びＣ１～３－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ５は、水素、ハロゲン、及びＣ１～３－アルキルからなる群から選択され；且つ
Ｒ６は、水素、ハロゲン、及びＣ１～３－アルキルからなる群から選択される）。
［項２］　前記化合物が、式（ＩＩ）の構造：
【化２】

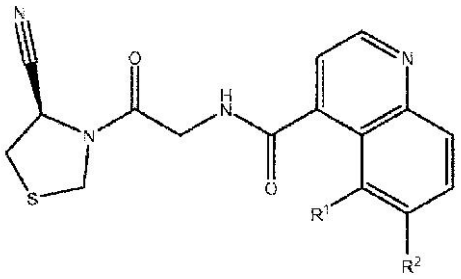


(II)

（式中、Ｘ１、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、及びＲ６は、請求項１に定義されるとおりである）を有する、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３］　Ｘ１が、－Ｓ－である、請求項１若しくは２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項４］　Ｘ１が、－Ｓ（Ｏ）－である、請求項１若しくは２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項５］　Ｘ１が、－Ｓ（Ｏ）２－である、請求項１若しくは２に記載の化合物、又はその

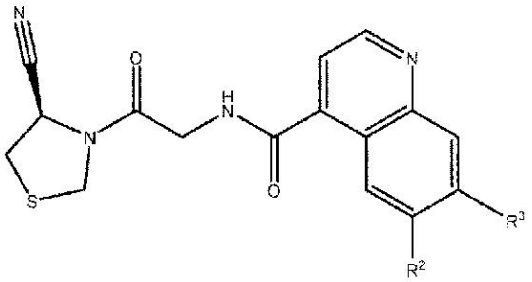
薬学的に許容される塩。
［項６］　R^1が、水素、ハロゲン、及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項７］　R^1が、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項８］　R^1が、水素である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項９］　R^1が、クロロである、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１０］　R^1が、フルオロである、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１１］　R^1が、メチルである、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１２］　R^3が、水素、ハロゲン、及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１３］　R^3が、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１４］　R^3が、水素である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１５］　R^3が、クロロである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１６］　R^3が、フルオロである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１７］　R^3が、メチルである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１８］　R^4が、水素、ハロゲン、及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される、請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１９］　R^4が、水素である、請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２０］　R^4が、クロロである、請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２１］　R^4が、フルオロである、請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２２］　R^4が、メチルである、請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２３］　R^5が、水素、ハロゲン、及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２４］　R^5が、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択される、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２５］　R^5が、水素である、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２６］　R^5が、フルオロである、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２７］　R^5が、クロロである、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２８］　R^5が、メチルである、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２９］　R^6が、水素、ハロゲン、及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３０］　R^6が、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択される、

請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３１］　R^6が、水素である、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３２］　R^6が、クロロである、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３３］　R^6が、フルオロである、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３４］　R^6が、メチルである、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３５］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つが、ハロゲン及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され、残りの前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基が全て水素である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３６］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つが、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りの前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基が全て水素である、請求項３５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３７］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つが、クロロ及びフルオロからなる群から選択され、残りの前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基が全て水素である、請求項３５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３８］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つが、メチルであり、残りの前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基が全て水素である、請求項３５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３９］　前記化合物が、式（ＩＩＩ－Ａ）の構造：
【化３】



(III-A)

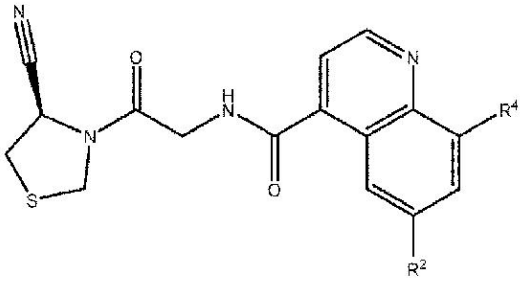
（式中、R^1及びR^2は、請求項１に定義されるとおりである）を有する、請求項３５～３８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項４０］　前記化合物が、式（ＩＩＩ－Ｂ）の構造：
【化４】



(III-B)

（式中、R^2及びR^3は、請求項１に定義されるとおりである）を有する、請求項３５～３８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項４１］　前記化合物が、式（ＩＩＩ－Ｃ）の構造：

【化５】

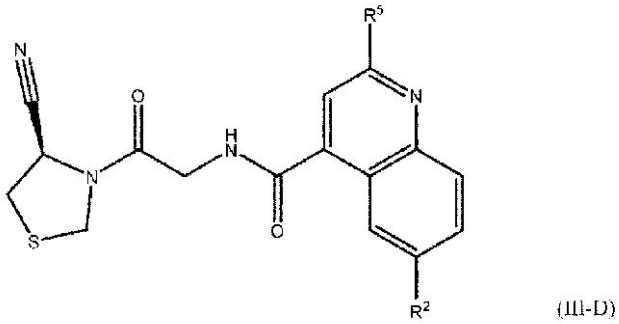


(III-C)

（式中、R^2及びR^4は、請求項１に定義されるとおりである）を有する、請求項３５～３８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項４２］　前記化合物が、式（ＩＩＩ－Ｄ）の構造：

【化６】

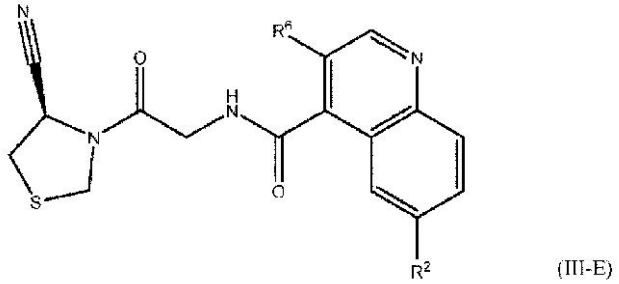


(III-D)

（式中、R^2及びR^5は、請求項１に定義されるとおりである）を有する、請求項３５～３８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項４３］　前記化合物が、式（ＩＩＩ－Ｅ）の構造：

【化７】



(III-E)

（式中、R^2及びR^6は、請求項１に定義されるとおりである）を有する、請求項３５～３８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

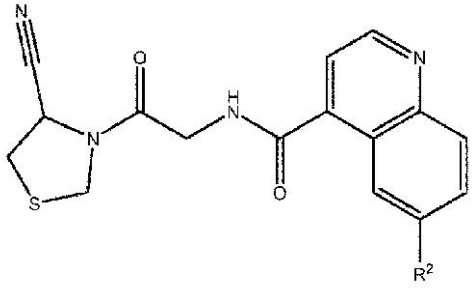
［項４４］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの少なくとも２つが、独立して、ハロゲン及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され、残りの前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基が全て水素である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項４５］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの２つが、独立して、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りの前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基が全て水素である、請求項４４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項４６］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基の少なくとも１つが、クロロである、請求項４５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

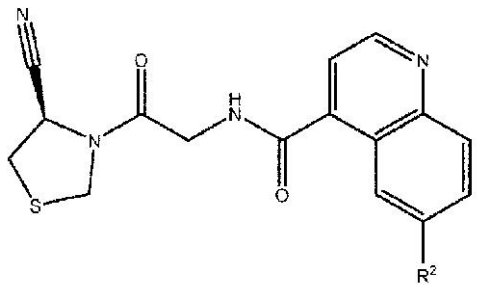
［項４７］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基の少なくとも１つが、フルオロ

である、請求項４５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項４８］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基の少なくとも１つが、メチルである、請求項４５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項４９］　前記化合物が、式（ＩＶ）の構造：
【化８】



(IV)

（式中、R^2は、請求項１に定義されるとおりである）を有する、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項５０］　前記化合物が、式（ＩＶ－Ａ）の構造：
【化９】

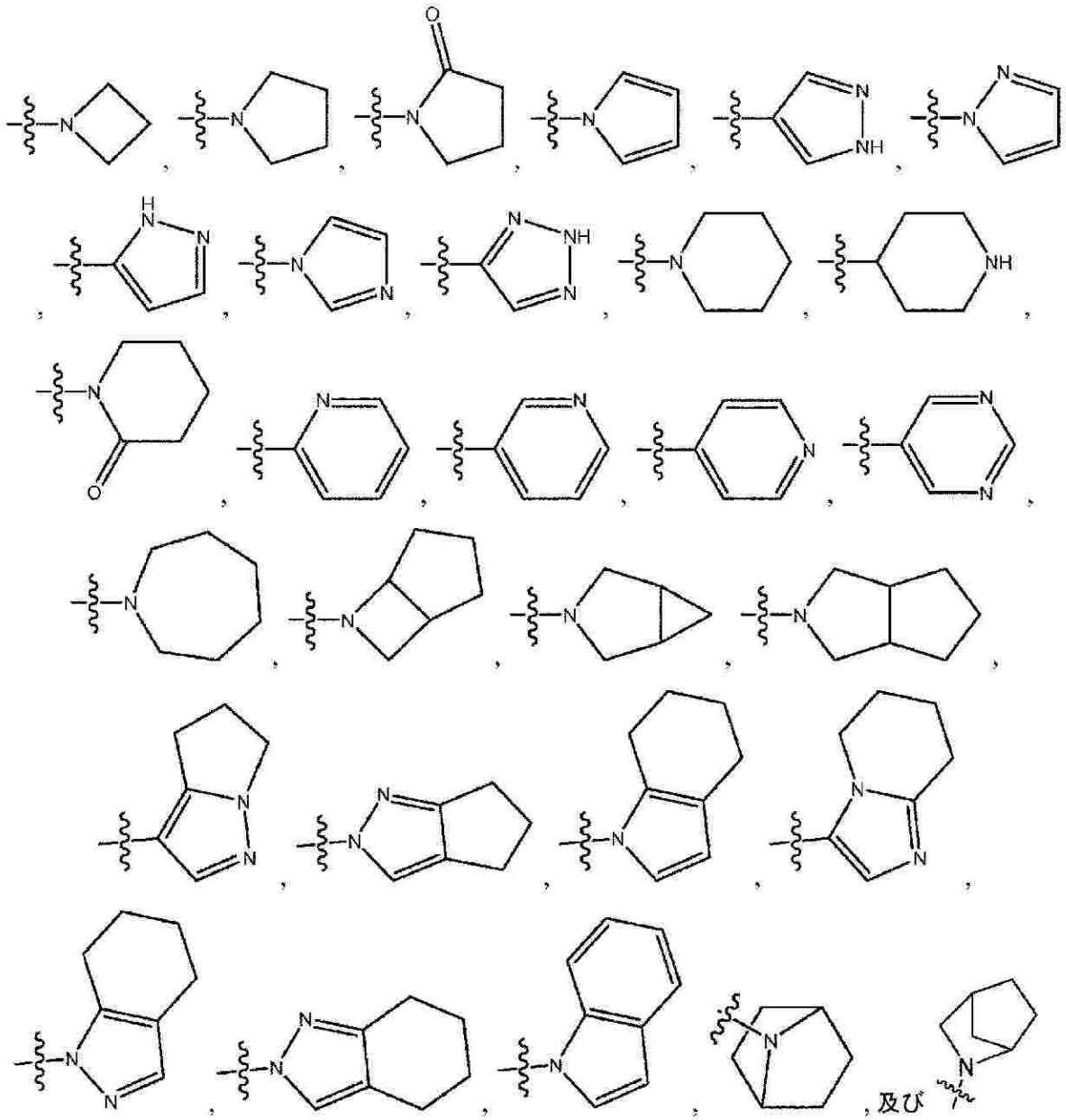


(IV-A)

（式中、R^2は、請求項１に定義されるとおりである）を有する、請求項２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項５１］　R^2が、合計で４～１０個の環原子を含有するヘテロシクリル（ヘテロシクリル環は、（ｉ）飽和、部分飽和、又は完全不飽和の単環式又は縮合二環式環であり、（ｉｉ）１、２、又は３個の窒素環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、$C_{1～6}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{3～6}$－シクロアルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルカルボニル、$C_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、$C_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、$C_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシフェニル－$C_{1～3}$－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つ（ａ）前記$C_{1～6}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{3～6}$－シクロアルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルカルボニル、$C_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、$C_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、$C_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシフェニル－$C_{1～3}$－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル

、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく、且つ（ｂ）前記Ｃ$_{1～6}$アルキルはさらに、１個以上のヒドロキシで置換されてもよい）である、請求項１～５０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項５２］　前記ヘテロシクリル環が、飽和単環式環である、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項５３］　前記ヘテロシクリル環が、部分飽和単環式環である、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項５４］　前記ヘテロシクリル環が、完全不飽和単環式環である、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項５５］　前記ヘテロシクリル環が、飽和縮合二環式環である、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項５６］　前記ヘテロシクリル環が、部分飽和縮合二環式環である、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項５７］　前記ヘテロシクリル環が、完全不飽和縮合二環式環である、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項５８］　前記ヘテロシクリル環が、１個の窒素環原子を有し、残りの環原子が炭素である、請求項５１～５７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項５９］　前記ヘテロシクリル環が、２個の窒素環原子を有し、残りの環原子が炭素である、請求項５１～５７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項６０］　前記ヘテロシクリル環が、３個の窒素環原子を有し、残りの環原子が炭素である、請求項５１～５７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項６１］　前記ヘテロシクリル環が、

【化１０】

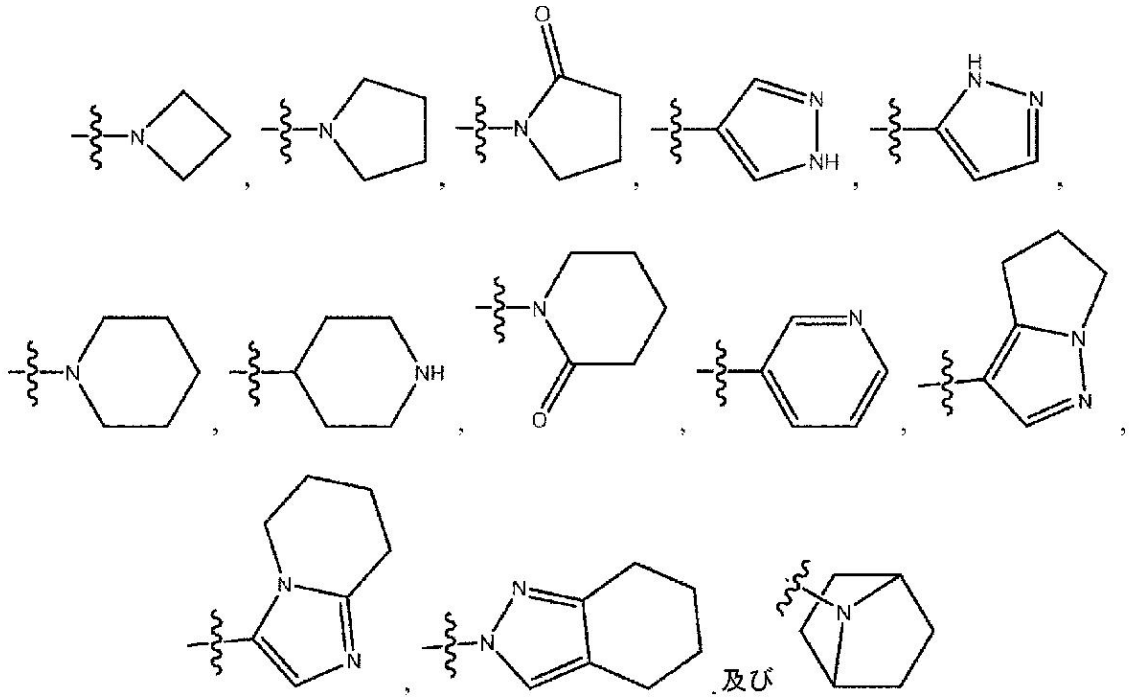


からなる群から選択され、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つ（ａ）前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－ア

ルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく、且つ（ｂ）前記Ｃ$_{1～6}$アルキルがさらに、１個以上のヒドロキシで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項６２］　前記ヘテロシクリル環が、

【化１１】



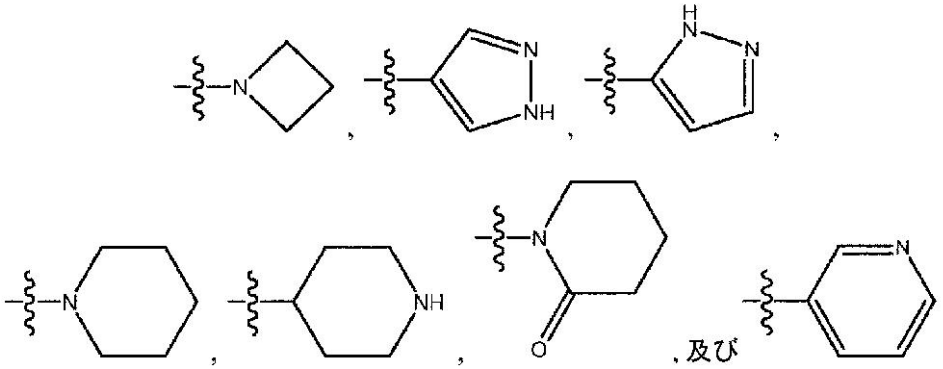
からなる群から選択され、

前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つ（ａ）前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、

及びテトラヒドロオキセパニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく、且つ（ｂ）前記Ｃ$_{1～6}$アルキルがさらに、１個以上のヒドロキシで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項６３］　前記ヘテロシクリル環が、

【化１２】



からなる群から選択され、

前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つ（ａ）前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく、且つ（ｂ）前記Ｃ$_{1～6}$アルキルがさらに、１個以上のヒドロキシで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項６４］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アル

コキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項６５］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項６６］　前記ヘテロシクリル環が、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項６７］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のハロゲンで任意選択により置換される、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項６８］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のクロロで任意選択により置換される、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項６９］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のフルオロで任意選択により置換される、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項７０］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のヒドロキシで任意選択により置換される、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項７１］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のオキソで任意選択により置換される、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項７２］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のシアノで任意選択により置換される、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項７３］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、ハロゲン及びヒドロキシから独立して選択される１個以上の置換基で置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項７４］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{3～6}$－シクロアルキルで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項７５］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項７６］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{1～3}$－アルコキシで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルコキシがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項７７］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{3～6}$－シクロアルコキシで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{3～6}$－シクロアルコキシがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

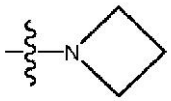
［項７８］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化

合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項７９］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項８０］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項８１］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項８２］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニルで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項８３］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－でアルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項８４］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項８５］　前記ヘテロシクリル環が、フェニル、トリル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル、及びフェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記フェニル、トリル、及びフェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項８６］　前記ヘテロシクリル環が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、及びモルホリニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、及びモルホリニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項８７］　前記ヘテロシクリル環が、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項８８］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、メチルカルボニルアミノメチル、メチルスルホニルメチル、モルホリニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項８９］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロプロピル、シクロプロピル、メト

キシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項５１～６３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項９０］　前記ヘテロシクリル環が、

【化１３】



であり、

前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びモルホリニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシフェニル、フェニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びモルホリニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

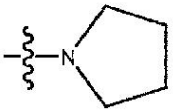
［項９１］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい、請求項９０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項９２］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、メチルアミドメチル、メチルスルホニルメチル、及びモルホリニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項９０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項９３］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシメチル、メトキシメチル、メチルアミドメチル、及びモルホリニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項９０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項９４］　前記ヘテロシクリル環が、

【化１４】



であり、

前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

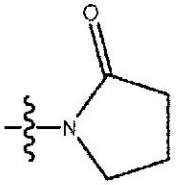
［項９５］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい、請求項９４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項９６］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ヒドロキシメチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項９４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項９７］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、フルオロメチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項９４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項９８］　前記ヘテロシクリル環が、

【化１５】



であり、

前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項９９］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい、請求項９８に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

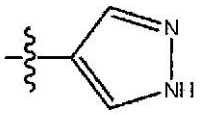
［項１００］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、

トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項９８に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１０１］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、フルオロメチル、メトキシ、及びトリフルオロメトキからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項９８に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１０２］　前記ヘテロシクリル環が、

【化１６】



であり、

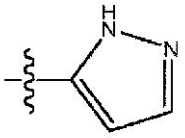
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１０３］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、シクロプロピル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、シクロプロピル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びテトラヒドロピラニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１０２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

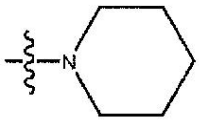
［項１０４］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１０２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１０５］　前記ヘテロシクリル環が、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、シクロプロピル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１０２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１０６］　前記ヘテロシクリル環が、
【化１７】



であり、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル　Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル　Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１０７］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、シクロプロピル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロオキセパニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、シクロプロピル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びテトラヒドロピラニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１０６に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１０８］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１０６に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１０９］　前記ヘテロシクリル環が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、シクロプロピル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１０６に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１１０］　前記ヘテロシクリル環が、
【化１８】



であり、

前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシフェニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシフェニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

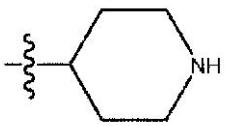
［項１１１］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、シクロプロピル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、シクロプロピル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい、請求項１１０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１１２］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１１０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１１３］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、及びトリフルオロエトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１１０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１１４］　前記ヘテロシクリル環が、

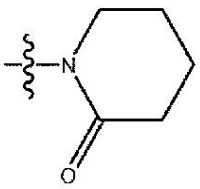
【化１９】



であり、

前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、及びフェニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルカルボニル、及びフェニルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容

される塩。
［項１１５］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、シクロプロピル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、シクロプロピル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい、請求項１１４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１１６］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１１４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１１７］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１１４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１１８］　前記ヘテロシクリル環が、
【化２０】



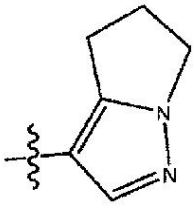
であり、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１１９］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい、請求項１１８に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１２０］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メト

キシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１１８に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１２１］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１１８に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１２２］　前記ヘテロシクリル環が、

【化２１】



であり、

前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、$C_{1\sim6}$－アルキル、ヒドロキシ－$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{3\sim6}$－シクロアルキル、$C_{1\sim6}$－アルコキシ、$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{2\sim3}$－アルコキシ、及び$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{2\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記$C_{1\sim6}$－アルキル、$C_{3\sim6}$－シクロアルキル、$C_{1\sim6}$－アルコキシ、$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{2\sim3}$－アルコキシ、及び$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{2\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

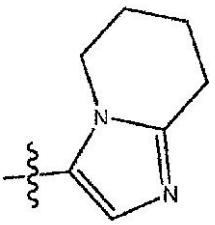
［項１２３］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、$C_{1\sim3}$－アルキル、ヒドロキシ－$C_{1\sim3}$－アルキル、シクロプロピル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ、及び$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記$C_{1\sim3}$－アルキル、シクロプロピル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ、及び$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキルがさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい、請求項１２２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１２４］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１２２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

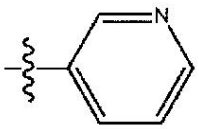
［項１２５］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１２２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１２６］　前記ヘテロシクリル環が、

【化２２】



であり、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１２７］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい、請求項１２６に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１２８］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１２６に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１２９］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１２６に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１３０］　前記ヘテロシクリル環が、
【化２３】



であり、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルキルオキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルキルオキシ－Ｃ$_{1～3}$アルキルからなる群から独立して選択さ

れる１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルキルオキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{2～3}$－アルキルオキシ－Ｃ$_{1～3}$アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１３１］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のフルオロで置換されてもよい、請求項１３０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１３２］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、及びトリフルオロメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１３０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１３３］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１３０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１３４］　Ｒ^{2}が、合計で５～１０個の環原子を含有するヘテロシクリル（ヘテロシクリル環は、（ｉ）飽和、部分飽和、又は完全不飽和の単環式又は縮合二環式環であり、（ｉｉ）（ａ）１個の窒素環原子及び１個の酸素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、又は（ｂ）１個の窒素環原子及び１個の硫黄環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、且つ前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい）である、請求項１～５０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１３５］　前記ヘテロシクリル環が、飽和単環式環である、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１３６］　前記ヘテロシクリル環が、部分飽和単環式環である、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１３７］　前記ヘテロシクリル環が、完全不飽和単環式環である、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１３８］　前記ヘテロシクリル環が、飽和縮合二環式環である、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１３９］　前記ヘテロシクリル環が、部分飽和縮合二環式環である、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１４０］　前記ヘテロシクリル環が、完全不飽和縮合二環式環である、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

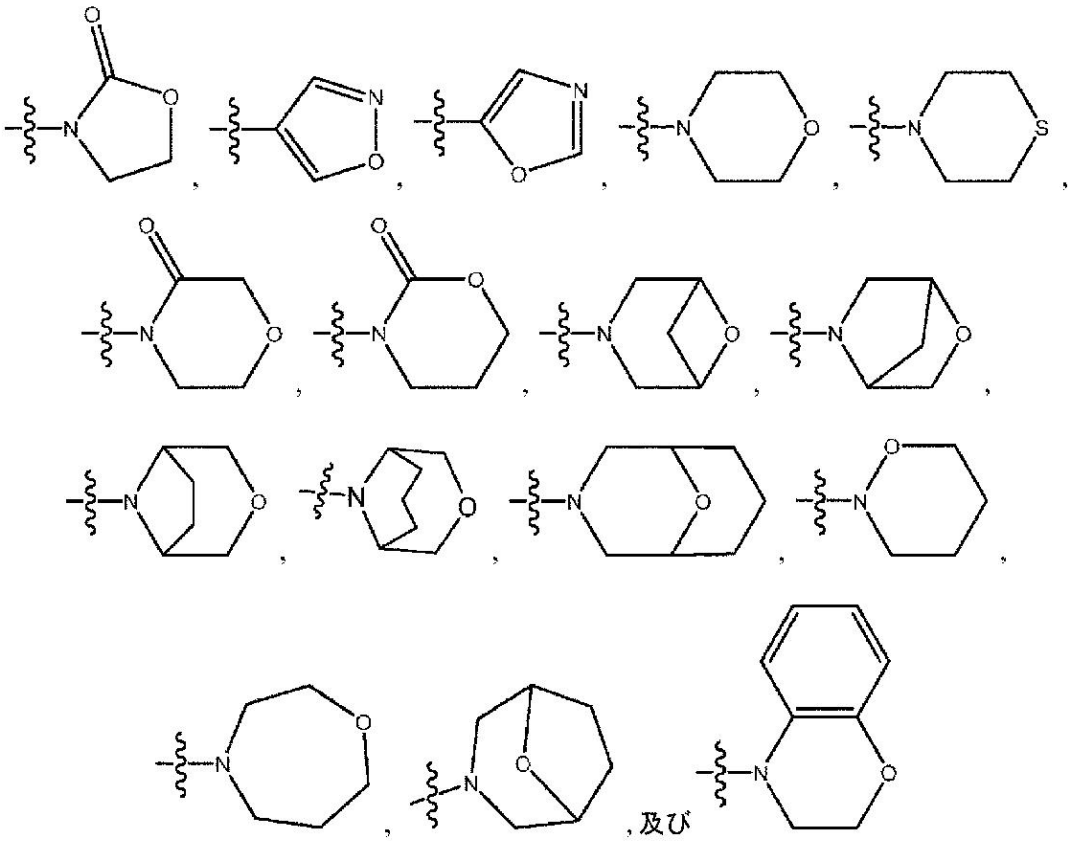
［項１４１］　前記ヘテロシクリル環が、１個の窒素環原子及び１個の酸素環原子を有し

、残りの環原子が炭素である、請求項１３４～１４０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１４２］　前記ヘテロシクリル環が、１個の窒素環原子及び１個の硫黄環原子を有し、残りの環原子が炭素である、請求項１３４～１４０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１４３］　前記ヘテロシクリル環が、

【化２４】

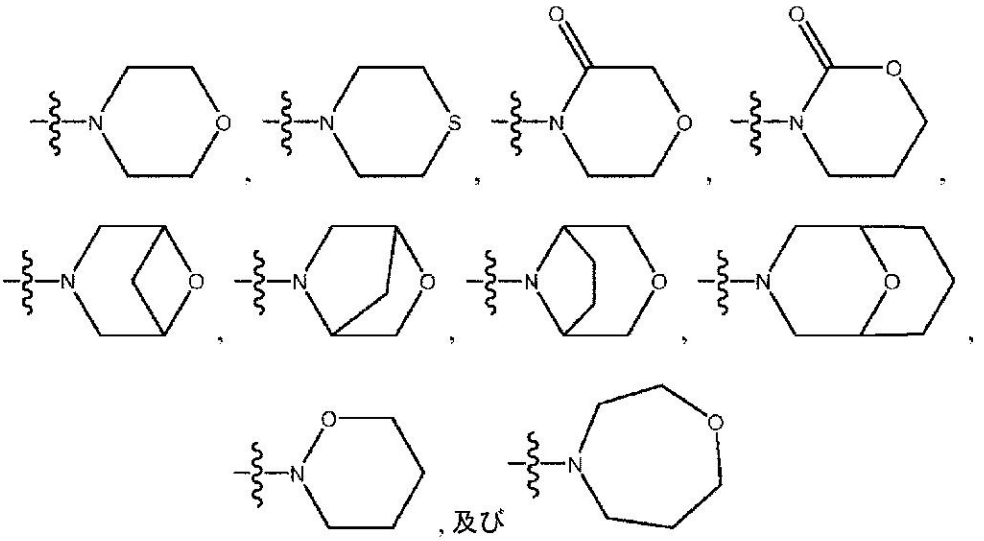


からなる群から選択され、

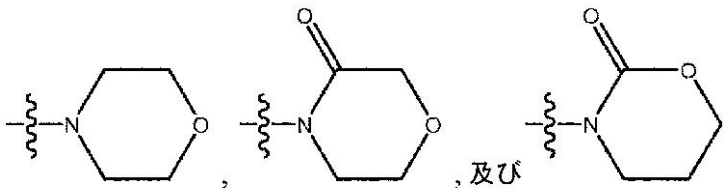
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１４４］　前記ヘテロシクリル環が、

【化２５】



からなる群から選択され、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ１～６－アルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１４５］　前記ヘテロシクリル環が、
【化２６】



からなる群から選択され、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１４６］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～５－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～５－シクロ

アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４～１４５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１４７］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～2}$－アルキル、Ｃ$_{3～4}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～2}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～2}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～2}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、及びＣ$_{1～2}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～2}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～2}$－アルキル、Ｃ$_{3～4}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～2}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～2}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、Ｃ$_{1～2}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、及びＣ$_{1～2}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～2}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４～１４５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１４８］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のハロゲンで任意選択により置換される、請求項１３４～１４５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１４９］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のフルオロで任意選択により置換される、請求項１３４～１４５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１５０］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４～１４５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１５１］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{3～6}$－シクロアルキルで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４～１４５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１５２］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４～１４５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

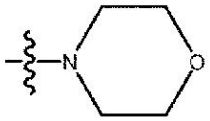
［項１５３］　前記ヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４～１４５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１５４］　前記ヘテロシクリル環が、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１３４～１４５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

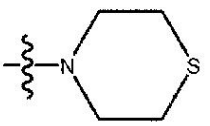
［項１５５］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１３４～１４５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１５６］　前記ヘテロシクリル環が、

【化２７】

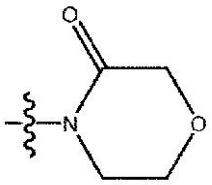


であり、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１５７］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～５－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～５－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１５６に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１５８］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１５６に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１５９］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、及びメトキシメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１５６に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１６０］　前記ヘテロシクリル環が、
【化２８】



であり、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルがさらに、１個以上のハロゲ

ンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１６１］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１６０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１６２］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１６０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１６３］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１６０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１６４］　前記ヘテロシクリル環が、
【化２９】



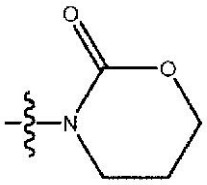
であり、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１６５］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１６４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１６６］　前記ヘテロシクリル環が、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメ

チル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１６４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１６７］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１６４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１６８］　前記ヘテロシクリル環が、

【化３０】



であり、

前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、$C_{1\sim6}$－アルキル、$C_{3\sim6}$－シクロアルキル、$C_{1\sim6}$－アルコキシ、$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－アルキルカルボニル－$C_{1\sim3}$－アルキル、及び$C_{1\sim3}$－アルキルスルホニル－$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記$C_{1\sim6}$－アルキル、$C_{3\sim6}$－シクロアルキル、$C_{1\sim6}$－アルコキシ、$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－アルキルカルボニル－$C_{1\sim3}$－アルキル、及び$C_{1\sim3}$－アルキルスルホニル－$C_{1\sim3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

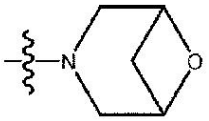
［項１６９］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{3\sim6}$－シクロアルキル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ、$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－アルキルカルボニル－$C_{1\sim3}$－アルキル、及び$C_{1\sim3}$－アルキルスルホニル－$C_{1\sim3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{3\sim6}$－シクロアルキル、$C_{1\sim3}$－アルコキシ、$C_{1\sim3}$－アルコキシ－$C_{1\sim3}$－アルキル、$C_{1\sim3}$－アルキルカルボニル－$C_{1\sim3}$－アルキル、及び$C_{1\sim3}$－アルキルスルホニル－$C_{1\sim3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１６８に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１７０］　前記ヘテロシクリル環が、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１６８に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

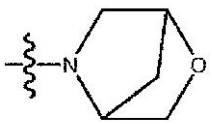
［項１７１］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１６８に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１７２］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１６８に記載の化合物、又

はその薬学的に許容される塩。
［項１７３］　前記ヘテロシクリル環が、
【化３１】



であり、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１７４］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１７３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１７５］　前記ヘテロシクリル環が、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１７３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１７６］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１７３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１７７］　前記ヘテロシクリル環が、
【化３２】



であり、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1}$

～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

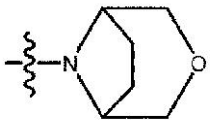
［項１７８］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１７７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１７９］　前記ヘテロシクリル環が、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１７７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１８０］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１７７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１８１］　前記ヘテロシクリル環が、

【化３３】



であり、

前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ１～６－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～６－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１８２］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ１～３－アルキル、Ｃ３～６－シクロアルキル、Ｃ１～３－アルコキシ、Ｃ１～３－アルコキシ－Ｃ１～３－アルキル、Ｃ１～３－アルキルカルボニル－Ｃ１～３－アルキル、及びＣ１～３－アルキルスルホニル－Ｃ１～３－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１８１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

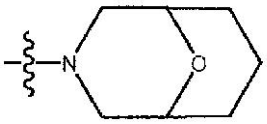
［項１８３］　前記ヘテロシクリル環が、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメ

チル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１８１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１８４］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１８１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１８５］　前記ヘテロシクリル環が、

【化３４】



であり、

前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

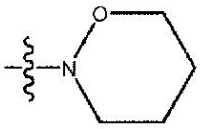
［項１８６］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１８５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１８７］　前記ヘテロシクリル環が、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１８５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

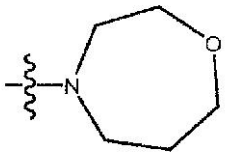
［項１８８］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１８５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１８９］　前記ヘテロシクリル環が、

【化３５】



であり、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１９０］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１８９に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１９１］　前記ヘテロシクリル環が、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１８９に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１９２］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１８９に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項１９３］　前記ヘテロシクリル環が、
【化３６】



であり、
前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキ

ル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

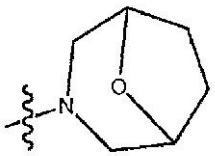
［項１９４］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１９３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１９５］　前記ヘテロシクリル環が、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１９３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１９６］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１９３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１９７］　前記ヘテロシクリル環が、

【化３７】



であり、

前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、オキソ、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１３４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１９８］　前記ヘテロシクリル環が、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換され、前記Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{3～6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルキルカルボニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項１９７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項１９９］　前記ヘテロシクリル環が、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメ

チル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、及びメチルスルホニルメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１９７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項２００］　前記ヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロプロピル、メトキシ、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項１９７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項２０１］　R^2が、合計で６～１１個の環原子を含有するスピロヘテロシクリル（前記スピロヘテロシクリルは、（ｉ）２個の飽和環を含み、（ｉｉ）（ａ）１又は２個の窒素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、（ｂ）１又は２個の窒素環原子及び１又は２個の酸素環原子を有し、残りの環原子は炭素であるか、又は（ｃ）１個の窒素環原子及び１個の硫黄環原子を有し、残りの環原子は炭素であり、且つ（ｉｉｉ）ハロゲン、オキソ、$C_{1～6}$－アルキル、$C_{1～6}$－ハロアルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{1～6}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される）である、請求項１～５０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項２０２］　R^2が、（ａ）１又は２個の窒素環原子を有し、残りの環原子が炭素であるか、又は（ｂ）１又は２個の窒素環原子及び１又は２個の酸素環原子を有し、残りの環原子が炭素であるスピロヘテロシクリルである、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項２０３］　前記スピロヘテロシクリルが、１又は２個の窒素環原子、及び任意選択により、１又は２個の酸素環原子を有し、残りの環原子が炭素である、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項２０４］　前記スピロヘテロシクリルが、１個の窒素環原子を有し、残りの環原子が炭素である、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

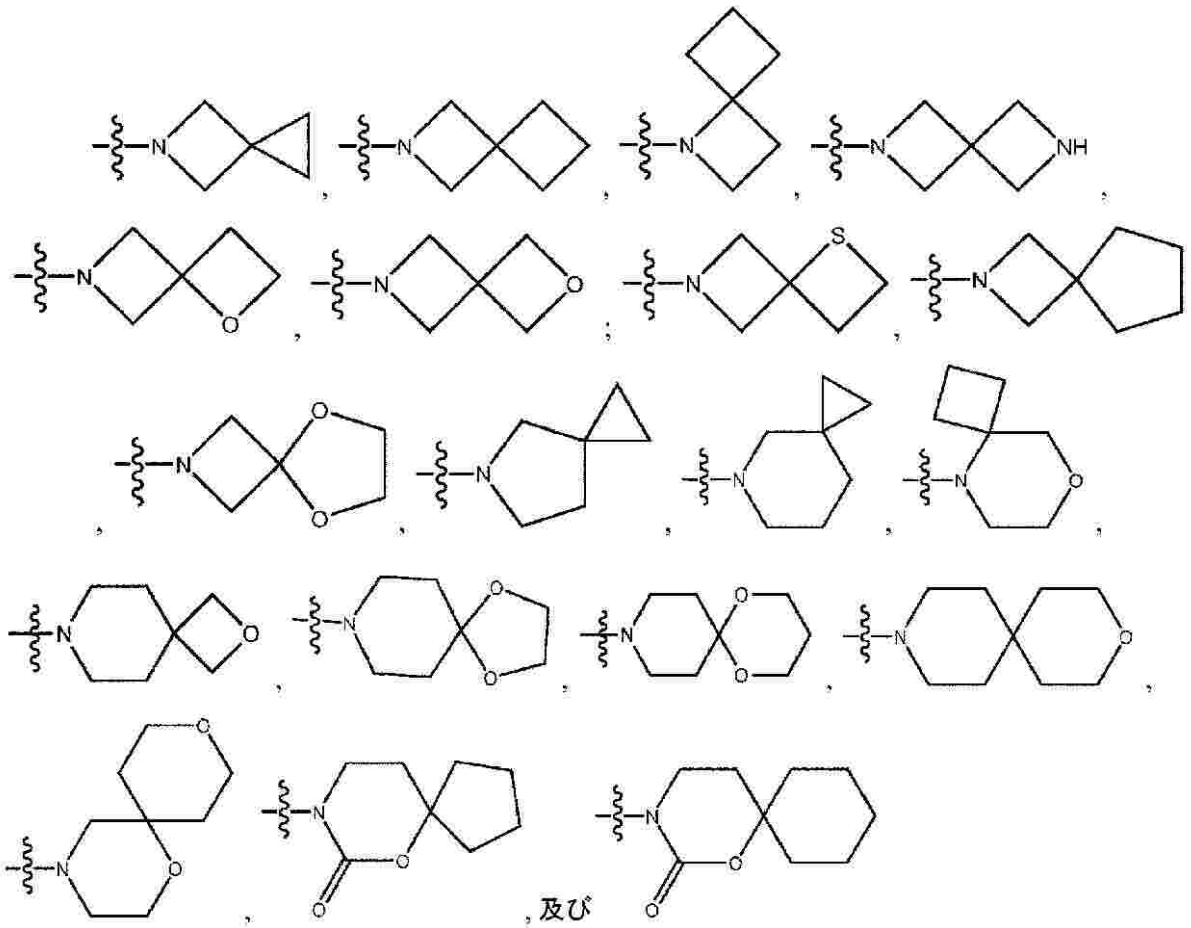
［項２０５］　前記スピロヘテロシクリルが、２個の窒素環原子を有し、残りの環原子が炭素である、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項２０６］　前記スピロヘテロシクリルが、１個の窒素環原子及び１個の酸素環原子を有し、残りの環原子が炭素である、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項２０７］　前記スピロヘテロシクリルが、１個の窒素環原子及び２個の酸素環原子を有し、残りの環原子が炭素である、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

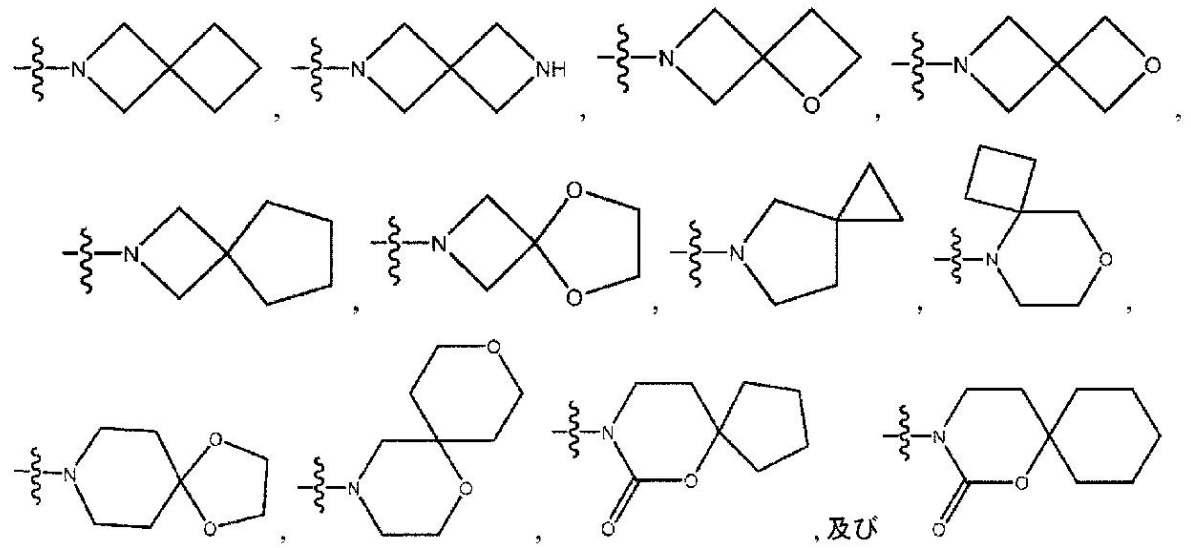
［項２０８］　前記２個の飽和環が、

【化３８】



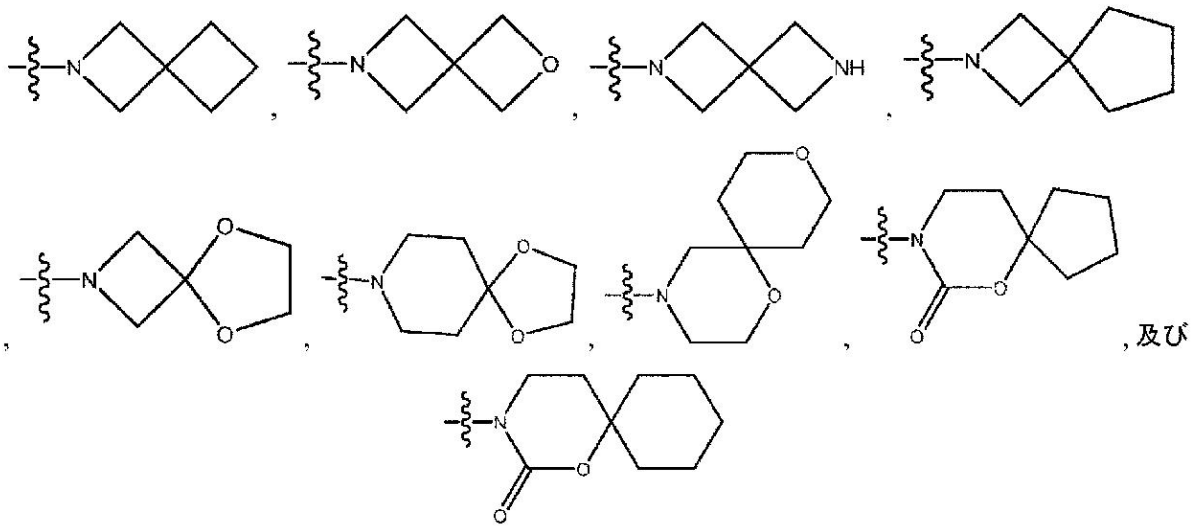
からなる群から選択され；
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２０９］　前記２個の飽和環が、

【化３９】



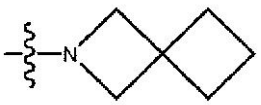
50

からなる群から選択され、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、$C_{1～6}$－アルキル、$C_{1～6}$－ハロアルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{1～6}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２１０］　前記２個の飽和環が、
【化４０】

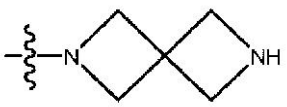


からなる群から選択され；
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、$C_{1～6}$－アルキル、$C_{1～6}$－ハロアルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{1～6}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２１１］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－ハロアルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１～２１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２１２］　前記スピロヘテロシクリル環が、１個以上のハロゲンで任意選択により置換される、請求項２０１～２１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２１３］　前記スピロヘテロシクリル環が、１個以上のフルオロで任意選択により置換される、請求項２０１～２１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２１４］　前記スピロヘテロシクリル環が、１個以上の$C_{1～3}$－アルキルで任意選択により置換される、請求項２０１～２１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２１５］　前記スピロヘテロシクリル環が、１個以上の$C_{1～3}$－ハロアルキルで任意選択により置換される、請求項２０１～２１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２１６］　前記スピロヘテロシクリル環が、１個以上の$C_{1～3}$－アルコキシで任意選択により置換される、請求項２０１～２１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２１７］　前記スピロヘテロシクリル環が、１個以上の$C_{1～3}$－ハロアルコキシで任意選択により置換される、請求項２０１～２１０のいずれか一項に記載の化合物、又はそ

の薬学的に許容される塩。
［項２１８］　前記スピロヘテロシクリル環が、１個以上のＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルで任意選択により置換される、請求項２０１～２１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２１９］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、エチルカルボニル、及びイソプロピルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１～２１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２２０］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１～２１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２２１］　前記２個の飽和環が、
【化４１】

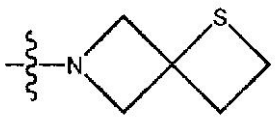


であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２２２］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２２１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２２３］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、及びトリフルオロエトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２２１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２２４］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２２１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２２５］　前記２個の飽和環が、
【化４２】

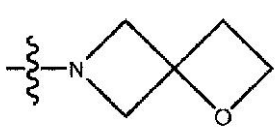


であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1}$

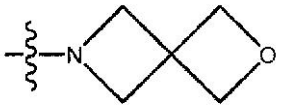
～6－アルコキシ、C1～6－ハロアルコキシ、及びC1～6－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２２６］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、C1～3－アルキル、C1～3－ハロアルキル、C1～3－アルコキシ、C1～3－ハロアルコキシ、及びC1～3－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２２５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２２７］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びメチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２２５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２２８］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、及びメチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２２５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２２９］　前記２個の飽和環が、
【化４３】



であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、C1～6－アルキル、C1～6－ハロアルキル、C1～6－アルコキシ、C1～6－ハロアルコキシ、及びC1～6－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２３０］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、C1～3－アルキル、C1～3－ハロアルキル、C1～3－アルコキシ、C1～3－ハロアルコキシ、及びC1～3－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２２９に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２３１］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２２９に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２３２］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２２９に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２３３］　前記２個の飽和環が、
【化４４】

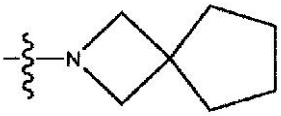


であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、$C_{1～6}$－アルキル、$C_{1～6}$－ハロアルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{1～6}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２３４］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－ハロアルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２３３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２３５］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２３３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２３６］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２３３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２３７］　前記２個の飽和環が、
【化４５】

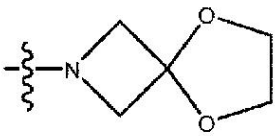


であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、$C_{1～6}$－アルキル、$C_{1～6}$－ハロアルキル、$C_{1～6}$－アルコキシ、$C_{1～6}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２３８］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－ハロアルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－ハロアルコキシ、及び$C_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２３７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２３９］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２３７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２４０］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２３７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２４１］　前記２個の飽和環が、

【化４６】

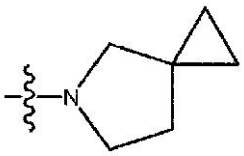


であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２４２］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２４１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２４３］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２４１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２４４］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２４１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２４５］　前記２個の飽和環が、
【化４７】

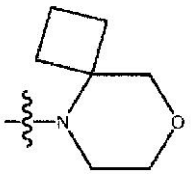


であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２４６］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２４５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２４７］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２４５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２４８］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２４５に記載の化合物、又はその薬

学的に許容される塩。
［項２４９］　前記２個の飽和環が、
【化４８】

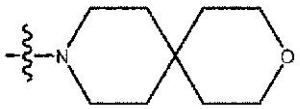


であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２５０］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２４９に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２５１］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、及びトリフルオロエトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２４９に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２５２］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２４９に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２５３］　前記２個の飽和環が、
【化４９】

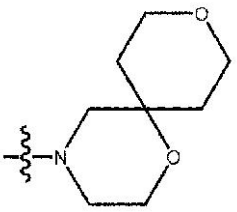


であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２５４］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２５３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２５５］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる

群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２５３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２５６］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２５３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２５７］　前記２個の飽和環が、
【化５０】

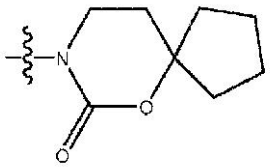


であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２５８］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２５７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２５９］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２５７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２６０］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２５７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２６１］　前記２個の飽和環が、
【化５１】

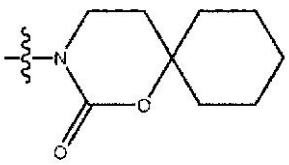


であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２６２］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置

換される、請求項２６１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２６３］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２６１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２６４］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２６１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２６５］　前記２個の飽和環が、
【化５２】

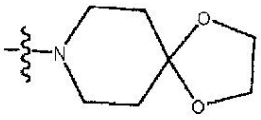


であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２６６］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２６５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２６７］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、及びトリフルオロエトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２６５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２６８］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２６５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２６９］　前記２個の飽和環が、
【化５３】



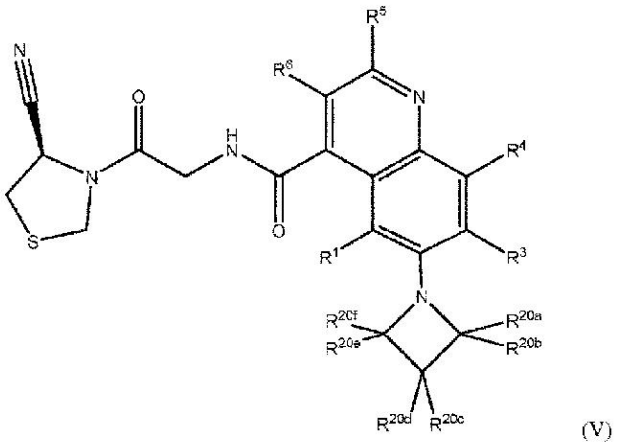
であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０

１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２７０］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２６９に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２７１］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、及びトリフルオロエトキシからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２６９に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２７２］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２６９に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２７３］　前記２個の飽和環が、
【化５４】



であり、
前記環の一方又は両方が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$－アルキル、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～6}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２０１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２７４］　前記スピロヘテロシクリル環が、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$－ハロアルコキシ、及びＣ$_{1～3}$－アルキルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２７３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２７５］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、メチルカルボニル、及びエチルカルボニルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２７３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２７６］　前記スピロヘテロシクリル環が、フルオロ、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される１個以上の置換基で任意選択により置換される、請求項２７３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２７７］　前記化合物が、式（Ｖ）の構造：

【化５５】

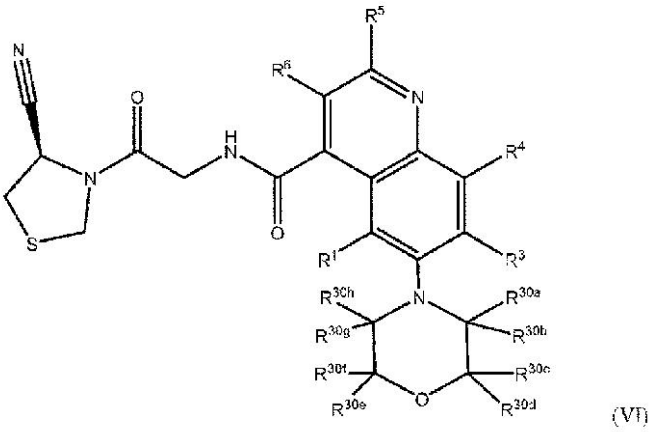


(V)

（式中、
R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
R^{20a}及びR^{20b}は、独立して、水素及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{20c}及びR^{20d}は、独立して、水素、フルオロ、ヒドロキシ、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{3～6}$－シクロアルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、フェニル、トリル、フェニル－$C_{1～3}$－アルキル、モルホリニル、$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され、且つ前記$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{3～6}$－シクロアルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、フェニル、及びフェニル－$C_{1～3}$－アルキルはさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく、且つ
R^{20e}及びR^{20f}は、独立して、水素及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される）を有する、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２７８］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つが、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りの前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基が全て水素である、請求項２７７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２７９］　R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6が全て水素である、請求項２７７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２８０］　R^{20a}及びR^{20b}が、独立して、水素及びメチルからなる群から選択され；
R^{20c}及びR^{20d}が、独立して、水素、フルオロ、ヒドロキシ、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキル、モルホリニル、$C_{1～3}$－アルキルスルホニル－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；前記$C_{1～3}$－アルキル、$C_{3～6}$－シクロアルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、及び$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{1～3}$－アルキルがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよく；且つ
R^{20e}及びR^{20f}が、独立して、水素及びメチルからなる群から選択される、請求項２７７～２７９のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２８１］　R^{20c}及びR^{20d}が、独立して、水素、フルオロ、$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ、モルホリニル、及び$C_{1～3}$－アルキル－カルボニルアミノ－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；前記$C_{1～3}$－アルキル及び$C_{1～3}$－アルコキシがさらに、１個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項２８０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

［項２８２］　前記化合物が、式（ＶＩ）の構造：

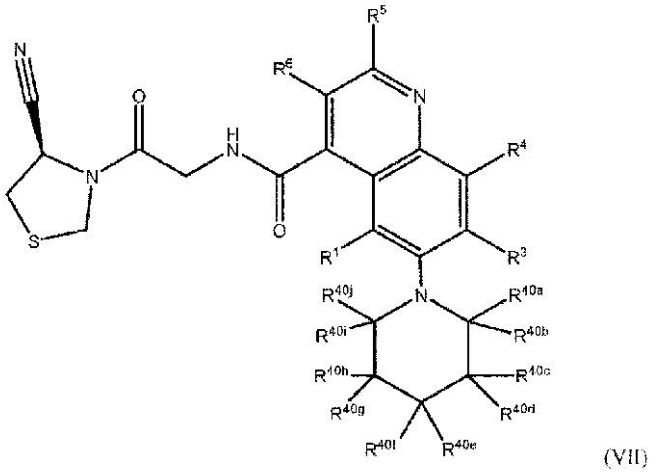
【化５６】



(VI)

（式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
Ｒ^{30a}及びＲ^{30b}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{30c}及びＲ^{30d}は、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{30e}及びＲ^{30f}は、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、Ｃ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；且つ
Ｒ^{30g}及びＲ^{30h}は、独立して、水素、Ｃ$_{1～3}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～3}$アルキル、及びＣ$_{1～3}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２８３］　前記Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つが、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りの前記Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基が全て水素である、請求項２８２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２８４］　Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}が全て水素である、請求項２８２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２８５］　Ｒ^{30a}及びＲ^{30b}が、独立して、水素、Ｃ$_{1～2}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、及びＣ$_{1～2}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{30c}及びＲ^{30d}が、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1～2}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、Ｃ$_{1～2}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、及びＣ$_{1～2}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{30e}及びＲ^{30f}が、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1～2}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、Ｃ$_{1～2}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、及びＣ$_{1～2}$－アルキルスルホニル－Ｃ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；且つ
Ｒ^{30g}及びＲ^{30h}が、独立して、水素、Ｃ$_{1～2}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1～2}$－アルキル、及びＣ$_{1～2}$－アルコキシ－Ｃ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択される、請求項２８２～２８４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２８６］　前記化合物が、式（ＶＩＩ）の構造：

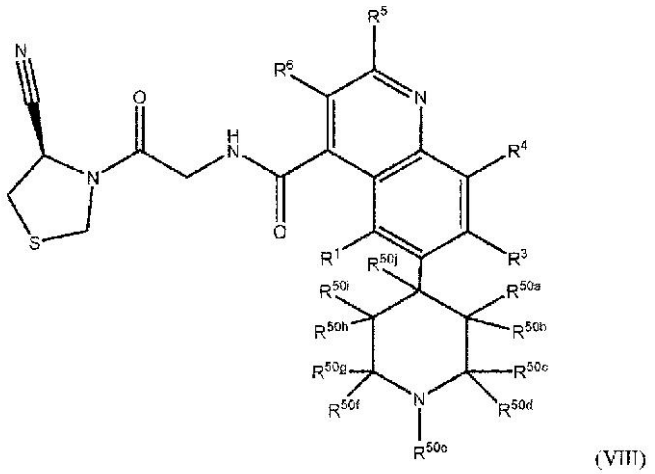
【化５７】



(VII)

（式中、
R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
R^{40a}及びR^{40b}は、独立して、水素、$C_{1～3}$－アルキル、及びハロ－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{40c}及びR^{40d}は、独立して、水素、フルオロ、$C_{1～3}$－アルキル、ハロ－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{40e}及びR^{40f}は、独立して、水素、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、$C_{1～3}$－アルキル、ハロ－$C_{1～3}$－アルキル、シクロプロピル、及び$C_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{40g}及びR^{40h}は、独立して、水素、フルオロ、$C_{1～3}$－アルキル、ハロ－$C_{1～3}$アルキル、及び$C_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；且つ
R^{40i}及びR^{40j}は、独立して、水素、$C_{1～3}$－アルキル、及びハロ－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される）を有する、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２８７］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つが、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りの前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基が全て水素である、請求項２８６に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２８８］　R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6が全て水素である、請求項２８６に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２８９］　R^{40a}及びR^{40b}が、独立して、水素、$C_{1～2}$－アルキル、及びハロ－$C_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{40c}及びR^{40d}が、独立して、水素、フルオロ、$C_{1～2}$－アルキル、ハロ－$C_{1～2}$－アルキル、及び$C_{1～2}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{40e}及びR^{40f}が、独立して、水素、フルオロ、ヒドロキシ、$C_{1～2}$－アルキル、ハロ－$C_{1～2}$－アルキル、及び$C_{1～2}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{40g}及びR^{40h}が、独立して、水素、フルオロ、$C_{1～2}$－アルキル、ハロ－$C_{1～2}$－アルキル、及び$C_{1～2}$－アルコキシからなる群から選択され；且つ
R^{40i}及びR^{40j}が、独立して、水素、$C_{1～2}$－アルキル、及びハロ－$C_{1～2}$－アルキルからなる群から選択される、請求項２８６～２８８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２９０］　前記化合物が、式（ＶＩＩＩ）の構造：

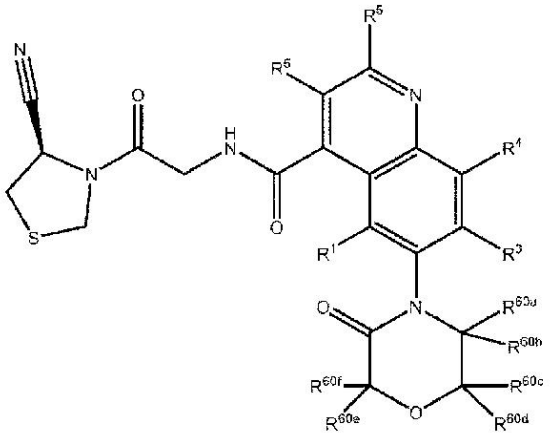
【化５８】



(VIII)

（式中、
R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
R^{50a}及びR^{50b}は、独立して、水素、フルオロ、$C_{1～3}$－アルキル、ハロ－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{50c}及びR^{50d}は、独立して、水素、$C_{1～3}$－アルキル、及びハロ－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択されるか又はともにオキソであり；
R^{50e}は、水素、$C_{1～3}$－アルキル、ハロ－$C_{1～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルキル、$C_{1～3}$－アルキル－カルボニル、及び$C_{3～6}$－シクロアルキル－カルボニルからなる群から選択され；
R^{50f}及びR^{50g}は、独立して、水素、$C_{1～3}$－アルキル、及びハロ－$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択されるか、又はともにオキソであり；
R^{50h}及びR^{50i}は、独立して、水素、フルオロ、$C_{1～3}$－アルキル、ハロ－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；且つ
R^{50j}は、水素及びフルオロからなる群から選択される）を有する、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２９１］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つが、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りの前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基が全て水素である、請求項２９０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２９２］　R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6が全て水素である、請求項２９０に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２９３］　R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6が、独立して、水素、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
R^{50a}及びR^{50b}が、独立して、水素、フルオロ、$C_{1～2}$－アルキル、ハロ－$C_{1～2}$－アルキル、及び$C_{1～2}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{50c}及びR^{50d}が、独立して、水素、$C_{1～2}$－アルキル、及びハロ－$C_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{50e}が、水素、$C_{1～2}$－アルキル、ハロ－$C_{1～2}$－アルキル、及び$C_{1～2}$－アルコキシ－$C_{2～3}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{50f}及びR^{50g}が、独立して、水素、$C_{1～2}$－アルキル、及びハロ－$C_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{50h}及びR^{50i}が、独立して、水素、フルオロ、$C_{1～2}$－アルキル、ハロ－$C_{1～2}$－アルキル、及び$C_{1～2}$－アルコキシからなる群から選択され；且つ
R^{50j}が、水素及びフルオロからなる群から選択される、請求項２９０～２９２のいずれ

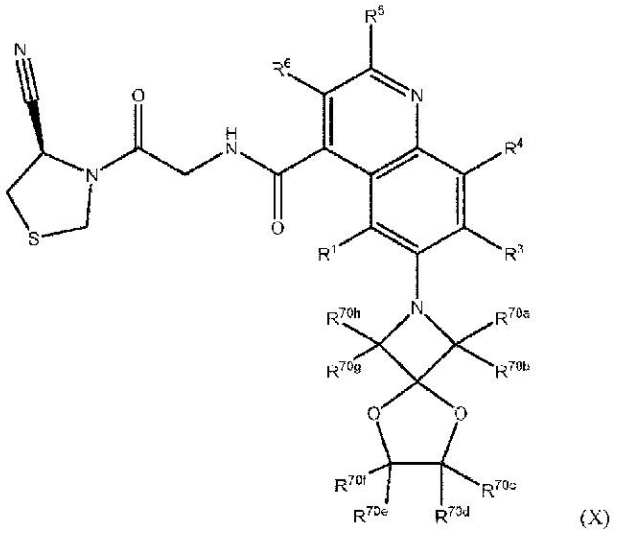
か一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２９４］　Ｒ^{50a}、Ｒ^{50b}、Ｒ^{50h}、Ｒ^{50i}、及びＲ^{50j}の少なくとも１つが、フルオロである、請求項２９０～２９３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２９５］　前記化合物が、式（ＩＸ）の構造：
【化５９】



(IX)

（式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
Ｒ^{60a}及びＲ^{60b}は、独立して、水素及びＣ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{60c}及びＲ^{60d}は、独立して、水素及びＣ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；且つ
Ｒ^{60e}及びＲ^{60f}は、独立して、水素及びＣ$_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される）を有する、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２９６］　前記Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基のうちの１つが、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りの前記Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}置換基が全て水素である、請求項２９５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２９７］　Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}が全て水素である、請求項２９５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２９８］　Ｒ^{4}が、メチルであり、且つ
Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}が全て水素である、請求項２９５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項２９９］　Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及びＲ^{6}が、独立して、水素、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
Ｒ^{60a}及びＲ^{60b}が、独立して、水素及びＣ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ^{60c}及びＲ^{60d}が、独立して、水素及びＣ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；且つ
Ｒ^{60e}及びＲ^{60f}が、独立して、水素及びＣ$_{1～2}$－アルキルからなる群から選択される、請求項２９５に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３００］　前記化合物が、式（Ｘ）の構造：

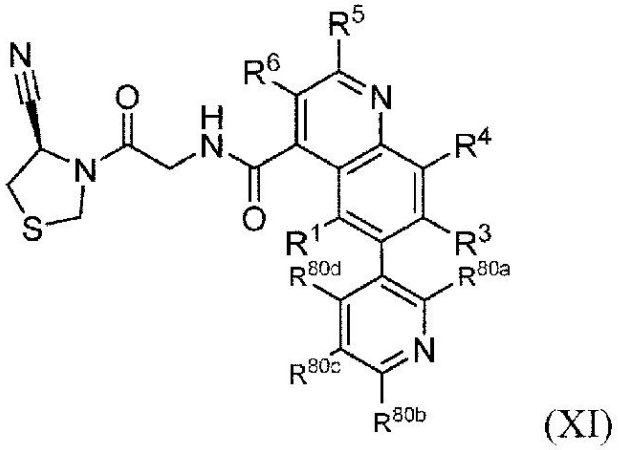
【化６０】



(X)

（式中、
R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
R^{70a}及びR^{70b}は、独立して、水素及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{70c}及びR^{70d}は、独立して、水素及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{70e}及びR^{70f}が、独立して、水素及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択され；且つ
R^{70g}及びR^{70h}は、独立して、水素及び$C_{1～3}$－アルキルからなる群から選択される）を有する、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３０１］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つが、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りの前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基が全て水素である、請求項３００に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３０２］　R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6が全て水素である、請求項３００に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３０３］　R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6が、独立して、水素、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
R^{70a}及びR^{70b}が、独立して、水素及び$C_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{70c}及びR^{70d}が、独立して、水素及び$C_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；
R^{70e}及びR^{70f}が、独立して、水素及び$C_{1～2}$－アルキルからなる群から選択され；且つ
R^{70g}及びR^{70h}が、独立して、水素及び$C_{1～2}$－アルキルからなる群から選択される、請求項３００～３０２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３０４］　前記化合物が、式（ＸＩ）の構造：

【化６１】



(XI)

（式中、
R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6は、独立して、水素、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
R^{80a}は、水素、フルオロ、$C_{1～3}$－アルキル、ハロ－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{80b}は、水素、フルオロ、$C_{1～3}$－アルキル、ハロ－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{80c}は、水素、フルオロ、$C_{1～3}$－アルキル、ハロ－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択され；且つ
R^{80d}は、水素、フルオロ、$C_{1～3}$－アルキル、ハロ－$C_{1～3}$－アルキル、及び$C_{1～3}$－アルコキシからなる群から選択される）を有する、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３０５］　前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基のうちの１つが、クロロ、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され、残りの前記R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6置換基が全て水素である、請求項３０４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３０６］　R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6が全て水素である、請求項３０４に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３０７］　R^1、R^3、R^4、R^5、及びR^6が、独立して、水素、フルオロ、及びメチルからなる群から選択され；
R^{80a}が、水素、フルオロ、$C_{1～2}$－アルキル、ハロ－$C_{1～2}$－アルキル、及び$C_{1～2}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{80b}が、水素、フルオロ、$C_{1～2}$－アルキル、ハロ－$C_{1～2}$－アルキル、及び$C_{1～2}$－アルコキシからなる群から選択され；
R^{80c}が、水素、フルオロ、$C_{1～2}$－アルキル、ハロ－$C_{1～2}$－アルキル、及び$C_{1～2}$－アルコキシからなる群から選択され；且つ
R^{80d}が、水素、フルオロ、$C_{1～2}$－アルキル、ハロ－$C_{1～2}$－アルキル、及び$C_{1～2}$－アルコキシからなる群から選択される、請求項３０４～３０６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
［項３０８］　請求項１～３０７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び１種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。
［項３０９］　ＦＡＰに媒介される病態に罹患しているか又は罹患しやすい対象において前記ＦＡＰに媒介される病態を治療するか又は予防する方法であって、前記対象に治療有効量の請求項１～３０７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

［項３１０］　前記ＦＡＰに媒介される病態が、肝疾患、２型糖尿病、心血管病態、肥満、肥満関連病態、線維症、ケロイド障害、炎症、及び癌からなる群から選択される、請求項３０９に記載の方法。
［項３１１］　前記ＦＡＰに媒介される病態が、肝疾患である、請求項３１０に記載の方法。
［項３１２］　前記肝疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎である、請求項３１１に記載の方法。

フロントページの続き

スウェーデン、エスエー－１５１　８５セーデルテイエ、アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(72)発明者　ヨハンソン，マリア
スウェーデン、エスエー－１５１　８５セーデルテイエ、アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(72)発明者　カールソン，オッレ
スウェーデン、エスエー－１５１　８５セーデルテイエ、アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(72)発明者　クネール，ダニエル ローラン
スウェーデン、エスエー－１５１　８５セーデルテイエ、アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(72)発明者　ノルドクヴィスト，アンネリ
スウェーデン、エスエー－１５１　８５セーデルテイエ、アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(72)発明者　シェパード，ロバート ジョン
スウェーデン、エスエー－１５１　８５セーデルテイエ、アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(72)発明者　スワンソン，マリアン
スウェーデン、エスエー－１５１　８５セーデルテイエ、アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(72)発明者　トンバーグ，アナ
スウェーデン、エスエー－１５１　８５セーデルテイエ、アストラゼネカ・アクチエボラーグ

審査官　吉田 早希
(56)参考文献　国際公開第２０２０／１３２６６１（WO，Ａ１）
特表２００９－５０７０１１（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１３／１０７８２０（WO，Ａ１）
特表２００３－５１５５８５（ＪＰ，Ａ）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｐ
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）