【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成23年10月27日(2011.10.27)

【公表番号】特表2011-512331(P2011-512331A)
【公表日】平成23年4月21日(2011.4.21)
【年通号数】公開・登録公報2011-016
【出願番号】特願2010-545545(P2010-545545)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 498/10 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 45/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/5386 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/553 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 519/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/08 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/08 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 29/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/16 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/08 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/14 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 21/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/14 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/08 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/16 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/14 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 27/14 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 1/18 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 13/10 (2006.01)
A 6 1 P 13/02 (2006.01)
A 6 1 P 13/08 (2006.01)
A 6 1 P 15/00 (2006.01)
A 6 1 P 15/08 (2006.01)
A 6 1 P 15/02 (2006.01)
A 6 1 P 15/10 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 21/04 (2006.01)
A 6 1 P 5/14 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 3/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)
A 6 1 P 31/08 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)

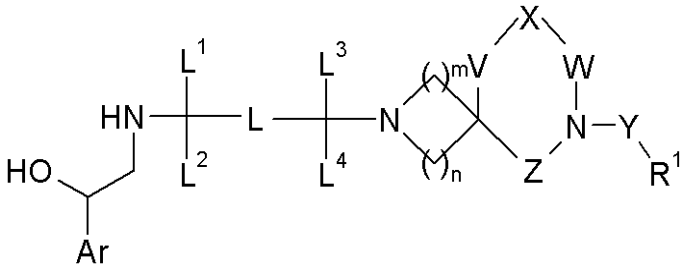
【ＦＩ】

Ｃ０７Ｄ 498/10 ＣＳＰＳ
Ａ６１Ｋ 45/00
Ａ６１Ｐ 43/00 １２１
Ａ６１Ｋ 31/5386
Ｃ０７Ｄ 498/10 Ｚ
Ａ６１Ｋ 31/553
Ｃ０７Ｄ 519/00 ３０１
Ａ６１Ｐ 43/00 １１１
Ａ６１Ｐ 11/00
Ａ６１Ｐ 11/08
Ａ６１Ｐ 11/06
Ａ６１Ｐ 31/06
Ａ６１Ｐ 31/10
Ａ６１Ｐ 7/02
Ａ６１Ｐ 9/12
Ａ６１Ｐ 11/02
Ａ６１Ｐ 37/08
Ａ６１Ｐ 29/00
Ａ６１Ｐ 31/12
Ａ６１Ｐ 31/16
Ａ６１Ｐ 19/02
Ａ６１Ｐ 19/08
Ａ６１Ｐ 19/10
Ａ６１Ｐ 29/00 １０１
Ａ６１Ｐ 19/06
Ａ６１Ｐ 3/14

Ａ６１Ｐ　19/04
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　17/02
Ａ６１Ｐ　37/00
Ａ６１Ｐ　21/00
Ａ６１Ｐ　 9/14
Ａ６１Ｐ　17/06
Ａ６１Ｐ　17/08
Ａ６１Ｐ　17/16
Ａ６１Ｐ　17/04
Ａ６１Ｐ　 7/10
Ａ６１Ｐ　17/14
Ａ６１Ｐ　35/02
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　27/14
Ａ６１Ｐ　37/02
Ａ６１Ｐ　 1/02
Ａ６１Ｐ　 1/04
Ａ６１Ｐ　25/06
Ａ６１Ｐ　 1/16
Ａ６１Ｐ　 1/18
Ａ６１Ｐ　13/12
Ａ６１Ｐ　13/10
Ａ６１Ｐ　13/02
Ａ６１Ｐ　13/08
Ａ６１Ｐ　15/00
Ａ６１Ｐ　15/08
Ａ６１Ｐ　15/02
Ａ６１Ｐ　15/10
Ａ６１Ｐ　37/06
Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｐ　 9/10　　１０１
Ａ６１Ｐ　21/04
Ａ６１Ｐ　 5/14
Ａ６１Ｐ　 3/10
Ａ６１Ｐ　 3/00
Ａ６１Ｐ　31/18
Ａ６１Ｐ　31/08
Ａ６１Ｐ　 9/00
Ａ６１Ｐ　31/04
Ａ６１Ｐ　35/04

【手続補正書】
【提出日】平成23年9月8日(2011.9.8)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】

【請求項１】
式Ｉ
【化１】



(I)

〔式中、
Ａｒはβ－アドレナリン受容体結合基であり；
Ｌは、１５個までの炭素原子の直線状または分枝状ヒドロカルビル鎖を含むリンカーであり；
該鎖中の３個までの炭素原子が所望によりハロゲン、$S(O)_{0-2}R^{56}$、$NR^{57}R^{58}$、$S(O)_2NR^{59}R^{60}$、$C(O)NR^{61}R^{62}$、$C(O)OR^{63}$、$NR^{64}S(O)_2R^{65}$、$NR^{66}C(O)R^{67}$、$NR^{68}C(O)OR^{69}$、$NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$、OR^{73}、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルから独立して選択される４個までの置換基で置換されていてよく、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびC_{1-6}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
該鎖の５個までの炭素原子は、Ｏ、NR^{45}、Ｓ、$S(O)$、$S(O)_2$、$C(O)O$、$OC(O)$、$NR^{46}C(O)$、$C(O)NR^{47}$、$NR^{48}S(O)_2$、$S(O)_2NR^{49}$、$NR^{50}C(O)NR^{51}$、$NR^{52}S(O)_2NR^{53}$、$OC(O)NR^{54}$、$NR^{55}C(O)O$から独立して選択される基に置き換えられていてよい；ただし、鎖中の全てのかかる基は少なくとも炭素原子２個分離れていなければならず；
該鎖の６個までの炭素原子は、Ｎ、ＯまたはＳから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する単または二環式脂肪族環、ヘテロ脂肪族環、芳香族環またはヘテロアリール環の一部を形成してよく、該環は１０個までの環原子を含み、該環は所望によりハロゲン、$S(O)_{0-2}R^{56}$、$NR^{57}R^{58}$、$S(O)_2NR^{59}R^{60}$、$C(O)NR^{61}R^{62}$、$C(O)OR^{63}$、$NR^{64}S(O)_2R^{65}$、$NR^{66}C(O)R^{67}$、$NR^{68}C(O)OR^{69}$、$NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$、OR^{73}、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびC_{1-6}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
該鎖は各々独立して選択されるかかる環を３個まで含んでよく；
R^{56}、R^{65}およびR^{69}は、各々独立してC_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
R^{45}、R^{46}、R^{47}、R^{48}、R^{49}、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、R^{63}、R^{64}、R^{66}、R^{67}、R^{68}、R^{70}、R^{71}、R^{72}およびR^{73}は各々独立して水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；またはR^{57}とR^{58}、R^{59}とR^{60}、R^{61}とR^{62}またはR^{71}とR^{72}のいずれかは、それらが両方とも結合している窒素原子と一体となって４－８員脂肪族ヘテロ環式環を形成してよく、該ヘテロ環式環はＮ、ＯおよびＳから独立して選択される３個までのヘテロ原子を含んでよく、そして該環は

、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびC_{1-6}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
該鎖はさらに３個までの炭素－炭素二重結合を含んでよく；
該鎖はさらに３個までの炭素－炭素三重結合を含んでよく；
L^1およびL^2は独立して水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり；
L^3およびL^4は独立して水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびC_{1-6}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
さらにL^1および／またはL^3は、リンカーＬのヒドロカルビル鎖の炭素原子と結合し、６個までの環原子を含む脂肪族環を形成してよく、各環はＮ、ＯおよびＳから独立して選択される３個までのヘテロ原子を含んでよく；
R^1はフェニル環、４－８員ヘテロ脂肪族環、３－８員脂肪族環または５－６員ヘテロアリール環であり(各々Ｎ、ＯまたはＳから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する)、各環は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ＳＨ、$S(O)_{0-2}R^5$、NR^6R^7、$S(O)_2NR^8R^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^{12}$、$NR^{13}S(O)_2R^{14}$、$NR^{15}C(O)R^{16}$、$NR^{17}C(O)OR^{18}$、$NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$、OR^{22}、C_{1-7}アルキルまたはC_{3-8}シクロアルキル(該C_{1-7}アルキルおよびC_{3-8}シクロアルキルは、所望により、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ＳＨ、$S(O)_{0-2}R^5$、NR^6R^7、$S(O)_2NR^8R^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^{12}$、$NR^{13}S(O)_2R^{14}$、$NR^{15}C(O)R^{16}$、$NR^{17}C(O)OR^{18}$、$NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$、OR^{22}から独立して選択される６個までの置換基で置換されていてよい)、フェニル環、４－８員ヘテロ脂肪族環、５－６員ヘテロアリール環(各々Ｎ、ＯまたはＳから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する)から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、このフェニル環、４－８員ヘテロ脂肪族環、３－８員脂肪族環または５－６員ヘテロアリール環の各々は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ＳＨ、$S(O)_{0-2}R^5$、$S(O)_2NR^8R^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^{12}$、OR^{22}、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、シアノ、ニトロ、NH_2、$NH(C_{1-6}$アルキル)および$N(C_{1-6}$アルキル$)_2$から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
またはR^1は１０個までの原子およびＮ、ＯまたはＳから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する縮合脂肪族環、縮合ヘテロ脂肪族環、縮合芳香族環または縮合ヘテロアリール環であり、各環は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ＳＨ、$S(O)_{0-2}R^5$、NR^6R^7、$S(O)_2NR^8R^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^{12}$、$NR^{13}S(O)_2R^{14}$、$NR^{15}C(O)R^{16}$、$NR^{17}C(O)OR^{18}$、$NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$、OR^{22}、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、NH_2、$NH(C_{1-6}$アルキル)および$N(C_{1-6}$アルキル$)_2$から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
または、R^1はさらに炭素原子の１個または２個がＯ、ＳまたはＮで置き換えられていてよいC_{1-6}アルキル鎖であり、
R^1は３個までのC_{1-3}アルキル鎖で置換されていてよく、かかる鎖の２個が一緒になってC_{3-8}シクロアルキル鎖を形成してよく、該C_{1-3}アルキルおよびC_{3-8}シクロアルキル鎖は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ＳＨ、$S(O)_{0-2}R^5$、NR

$^{6}R^{7}$、$S(O)_{2}NR^{8}R^{9}$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^{12}$、$NR^{13}S(O)_{2}R^{14}$、$NR^{15}C(O)R^{16}$、$NR^{17}C(O)OR^{18}$、$NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$、OR^{22}から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C_{1-6}アルキル鎖は、さらに、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ＳＨ、$S(O)_{0-2}R^{5}$、$NR^{6}R^{7}$、$S(O)_{2}NR^{8}R^{9}$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^{12}$、$NR^{13}S(O)_{2}R^{14}$、$NR^{15}C(O)R^{16}$、$NR^{17}C(O)OR^{18}$、$NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$、OR^{22}、フェニル環、４－８員ヘテロ脂肪族環、３－８員脂肪族環、５－６員ヘテロアリール環(各々Ｎ、ＯまたはＳから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する)から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、各環は所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、$S(O)_{0-2}R^{5}$、$S(O)_{2}NR^{8}R^{9}$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^{12}$、OR^{22}、C_{1-7}アルキルまたはC_{3-7}シクロアルキル(該C_{1-7}アルキルおよびC_{3-7}シクロアルキルは、所望により、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ＳＨ、$S(O)_{0-2}R^{5}$、$NR^{6}R^{7}$、$S(O)_{2}NR^{8}R^{9}$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^{12}$、$NR^{13}S(O)_{2}R^{14}$、$NR^{15}C(O)R^{16}$、$NR^{17}C(O)OR^{18}$、$NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$、OR^{22}から独立して選択される６個までの置換基で置換されていてよい)、フェニル環、４－８員ヘテロ脂肪族環、３－８員脂肪族環、５－６員ヘテロアリール環(各々Ｎ、ＯまたはＳから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する)から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、このフェニル環、４－８員ヘテロ脂肪族環、３－８員脂肪族環、または５－６員ヘテロアリール環の各々は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、$S(O)_{0-2}R^{5}$、$S(O)_{2}NR^{8}R^{9}$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^{12}$、OR^{22}、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、NH_{2}、$NH(C_{1-6}$アルキル)および$N(C_{1-6}$アルキル$)_{2}$から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよい)から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；

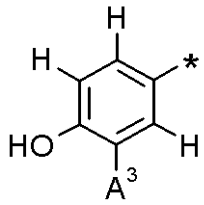
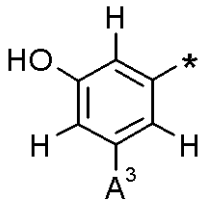
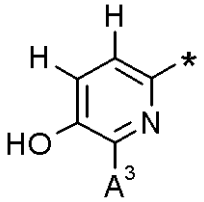
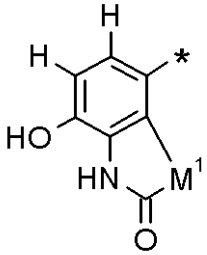
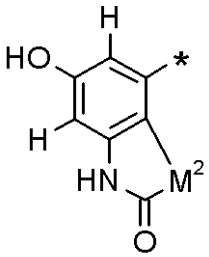
または、該C_{1-6}アルキル鎖は、１０個までの原子およびＮ、ＯまたはＳから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する縮合脂肪族環、縮合ヘテロ脂肪族環、縮合芳香族環または縮合ヘテロアリール環で置換されていてよく、各環は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ＳＨ、$S(O)_{0-2}R^{5}$、$NR^{6}R^{7}$、$S(O)_{2}NR^{8}R^{9}$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^{12}$、$NR^{13}S(O)_{2}R^{14}$、$NR^{15}C(O)R^{16}$、$NR^{17}C(O)OR^{18}$、$NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$、OR^{22}、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、NH_{2}、$NH(C_{1-6}$アルキル)および$N(C_{1-6}$アルキル$)_{2}$から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；

R^{5}、R^{14}およびR^{18}は独立してC_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、NH_{2}、$NH(C_{1-6}$アルキル)および$N(C_{1-6}$アルキル$)_{2}$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いてよく；

R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{19}、R^{20}、R^{21}およびR^{22}は各々独立して水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり、該C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、NH_{2}、$NH(C_{1-6}$アルキル)および$N(C_{1-6}$アルキル$)_{2}$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いてよく；またはR^{6}とR^{7}、R^{8}とR^{9}、R^{10}とR^{11}、またはR^{20}とR^{21}のいずれかが、それらが両方とも結合している窒素原子と一体となって４－８員脂肪族ヘテロ環式環を形成してよく、該ヘテロ環式環は、所望よりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}シクロアルキルおよびC_{1-6}アルコ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いてよく、該C_{1-6}アルキル、C_{1-6}シクロアルキルまた

はC$_{1-6}$アルコキシは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびC$_{1-6}$アルコキシ、NH$_2$、NH(C$_{1-6}$アルキル)およびN(C$_{1-6}$アルキル)$_2$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いてよく；
XはO、S、S(O)$_o$またはCR^{25}R^{26}であり；
m＝０、１、２または３であり；
n＝１、２、３または４である；ただしm＋nが２以上であり；
o＝１、２であり；
WはCR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}またはCR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}CR^{35}R^{36}であり；
VおよびZは独立して結合、CR^{37}R^{38}またはCR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}である；ただし、XがO、S、またはS(O)$_o$のいずれかであるならば、m、VおよびZは、環内の全てのヘテロ原子が少なくとも炭素原子２個分離れるように選択されなければならず；
YはCO、CONR^{43}、SO$_2$またはSO$_2$NR^{44}であり；
R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、R^{36}、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、R^{42}は各々独立して水素、フッ素またはC$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルであり；そしてそれらが水素またはフッ素でないならば、R^{25}とR^{26}、R^{27}とR^{28}、R^{29}とR^{30}、R^{31}とR^{32}、R^{33}とR^{34}、R^{35}とR^{36}、R^{37}とR^{38}、R^{39}とR^{40}またはR^{41}とR^{42}は、それらが両方とも結合している炭素原子と一体となって、さらに３－６員脂肪族環を形成してよく；
R^{43}およびR^{44}は独立して水素、C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルである。〕
の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】
Ａｒが
【化２】

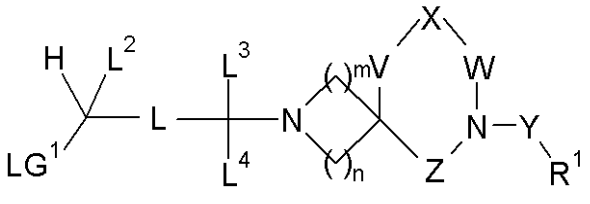
〔式中、
M^{1}がS、C(O)、NH、CH$_2$、CH$_2$CH$_2$、CH＝CH、CH$_2$OまたはOCH$_2$であり；
M^{2}がS、C(O)、NH、CH$_2$、CH$_2$CH$_2$、CH＝CH、CH$_2$OまたはOCH$_2$であり；
A^{3}がまたCH$_2$OH、NHCHO、NHS(O)$_2$NA^{15}A^{16}またはNHSO$_2$A^{17}であってよく；
A^{15}またはA^{16}が、独立して、水素またはC$_{1-6}$アルキルであり；

A^{17}がC_{1-6}アルキルである。〕
から成る群から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
Ｌが、１０個までの炭素原子のヒドロカルビル鎖を含むリンカーである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
Ｗが$CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$または$CR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}CR^{35}R^{36}$であり、
ＶおよびＺが独立して結合、$CR^{37}R^{38}$または$CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}$である；ただし、ＸがＯ、Ｓ、または$S(O)_o$のいずれかであるならば、ｍ、ＶおよびＺは、環内の全てのヘテロ原子が少なくとも炭素原子２個分離れるように選択されなければならなく；
ｍ＝０、１、２または３であり、ｏ＝１または２であり；そして
R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、R^{36}、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}およびR^{42}が各々独立して水素、メチルまたはフッ素である、
請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
ＹがＣＯ、$CONR^{43}$、SO_2またはSO_2NR^{44}であり；そしてR^{43}およびR^{44}が各々独立して水素またはメチルである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
R^{1}がC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、フェニル、５－６員ヘテロアリール環または、１０個までの原子の、Ｎ、ＯまたはＳから独立して選択される３個までのヘテロ原子を有する縮合芳香族環またはヘテロ芳香族環であり、各環が、所望によりR^{1}について請求項１に記載した３個までの置換基で置換されていてよい、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
(Ｒ)－７－(２－(２－フルオロ－５－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンである、請求項１に記載の化合物。
【請求項８】
(Ｒ)－７－(２－(２－フルオロ－５－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテートである、請求項１に記載の化合物。
【請求項９】
(Ｒ)－７－(２－(２－フルオロ－５－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジ(１Ｓ)－(＋)－１０－カンファースルホネートである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０】
(Ｒ)－７－(２－(２－フルオロ－５－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンフマレートである、請求項１に記載の化合物。
【請求項１１】

請求項１に記載の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法であって：

(ａ) Ｌ^{1}が水素であるとき、式(II)

【化３】

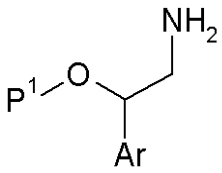


(II)

〔式中、ＬＧ^{1}は脱離基であり、そしてＬ、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、Ｌ^{4}、Ｒ^{1}、ｍ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｘ、ＹおよびＺは式(Ｉ)において定義した通りである。〕

の化合物、またはその塩と、式(III)

【化４】



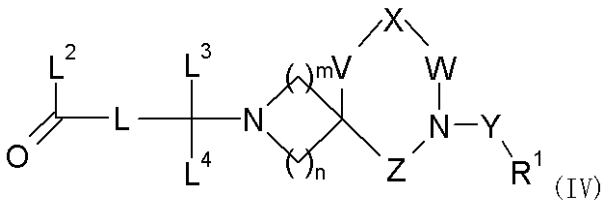
(III)

〔式中、Ａｒは式(Ｉ)において定義した通りであり、そしてＰ^{1}は水素または保護基である。〕

の化合物、またはその塩を、塩基の存在下反応させ、その後保護基を除去するか；または

(ｂ) Ｌ^{1}が水素であるとき、式(IV)

【化５】



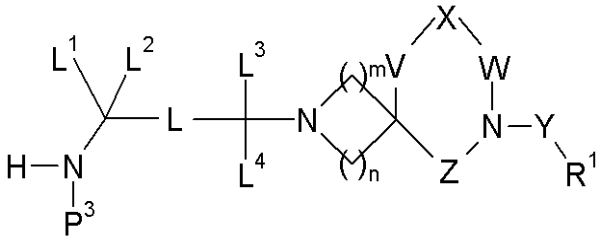
(IV)

〔式中、Ｌ、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、Ｌ^{4}、Ｒ^{1}、ｍ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｘ、ＹおよびＺは式(Ｉ)において定義した通りである。〕

の化合物、またはその塩と、式(III)またはその塩を、還元剤の存在下で反応させるか；または

(ｃ) 式(Ｖ)

【化６】

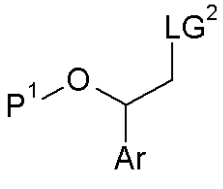


(V)

〔式中、Ｌ、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、Ｌ^{4}、Ｒ^{1}、ｍ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｘ、ＹおよびＺは式(Ｉ)において定義した通りであり、Ｐ^{3}は水素または活性化基である。〕

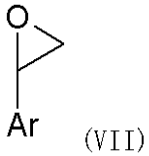
の化合物、またはその塩と、式(VI)

【化７】



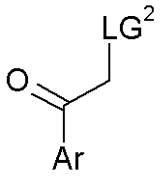
(VI)

〔式中、Ａｒは式(Ｉ)において定義した通りであり、ＬＧ^{2}は脱離基であり、そしてＰ^{1}は式(III)において定義した通りである。〕
の化合物、またはその塩を、塩基の存在下で反応させ、その後保護基を除去するか；または
式(VII)
【化８】



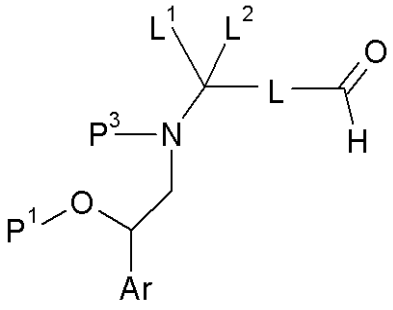
(VII)

〔式中、Ａｒは式(Ｉ)において定義した通りである。〕
の化合物、またはその塩と、塩基の存在下で反応させ、その後保護基を除去するか；または
式(VIII)
【化９】



(VIII)

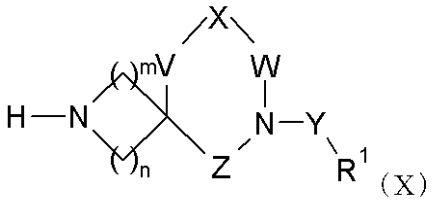
〔式中、Ａｒは式(Ｉ)において定義した通りであり、ＬＧ^{2}は脱離基である。〕
の化合物、またはその塩と、塩基の存在下で反応させ、続いてケトンを還元し、その後保護基を除去するか；または
(ｄ)　Ｌ^{3}およびＬ^{4}が各々水素であるとき、式(IX)
【化１０】



(IX)

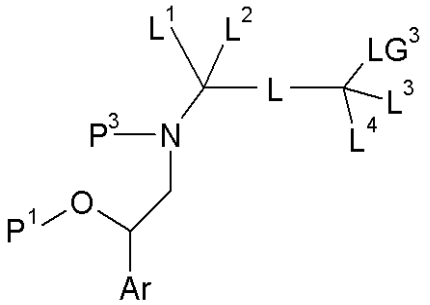
〔式中、Ａｒ、Ｌ、Ｌ^{1}およびＬ^{2}は式(Ｉ)において定義した通りであり、Ｐ^{1}は式(III)において定義した通りであり、Ｐ^{3}は保護基である。〕
の化合物、またはその塩と、式(Ｘ)

【化１１】



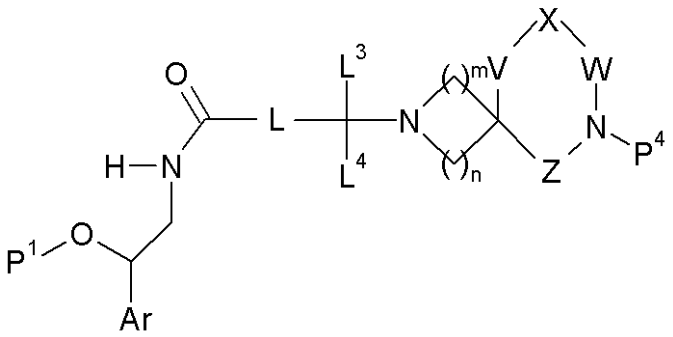
(X)

〔式中、Ｒ[1]、ｍ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｘ、ＹおよびＺは式(Ｉ)において定義した通りである。〕
の化合物、またはその塩を、還元剤の存在下反応させ、その後保護基を除去するか；または
(ｅ)　Ｌ[3]およびＬ[4]の一方または両方が水素であるとき、式(XI)
【化１２】



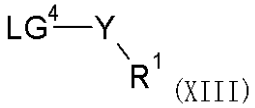
(XI)

〔式中、Ａｒ、Ｌ、Ｌ[1]およびＬ[2]は式(Ｉ)において定義した通りであり、Ｐ[1]は式(III)において定義した通りであり、Ｐ[3]は保護基であり、ＬＧ[3]は脱離基である。〕
の化合物、またはその塩と、式(Ｘ)の化合物、またはその塩を、塩基の存在下で反応させ、その後保護基を除去するか；または
(ｆ)　Ｌ[1]およびＬ[2]の各々が水素であるとき、式(XII)
【化１３】



(XII)

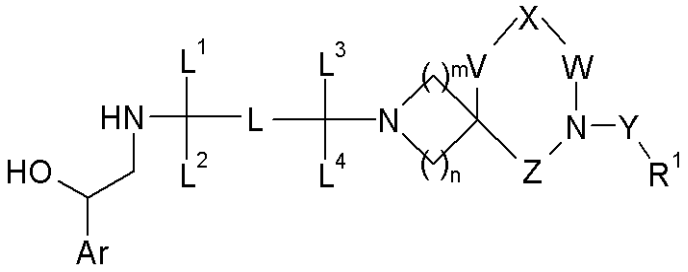
〔式中、Ａｒ、Ｌ、Ｌ[3]、Ｌ[4]、ｍ、ｎ、Ｖ、Ｗ、Ｘ、ＹおよびＺは式(Ｉ)において定義した通りであるおよびＰ[1]は式(III)において定義した通りであり、そしてＰ[4]は、窒素保護基である。〕
の化合物、またはその塩と、適当な還元剤を反応させ、その後保護基を除去し、そして、式(XIII)
【化１４】



(XIII)

〔式中、Ｒ[1]およびＹは式(Ｉ)において定義した通りであり、そしてＬＧ[4]はヒドロキシ

ルまたは脱離基である。〕
の化合物、またはその塩と反応させ、その後保護基を除去し；そして
所望により(ａ)、(ｂ)、(ｃ)、(ｄ)、(ｅ)または(ｆ)の後、次の１個以上を行う：
得られた化合物を本発明の別の化合物に変換する
本化合物の薬学的に許容される塩を形成する。
工程を含む、方法
【請求項１２】
請求項１から１０のいずれか１項に記載した式(Ｉ)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物。
【請求項１３】
請求項１から１０のいずれか１項に記載した式(Ｉ)の化合物と、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を混合することを含む、請求項８に記載の医薬組成物の製造方法。
【請求項１４】
治療に使用するための、請求項１から１０のいずれか１項に記載した式(Ｉ)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
呼吸器疾患または状態の処置用医薬の製造における、請求項１から１０のいずれか１項に記載した式(Ｉ)の化合物の使用。
【請求項１６】
請求項１から１０のいずれか１項に記載した式(Ｉ)の化合物、またはその薬学的に許容される塩である第一成分、および；
・　ＰＤＥ４阻害剤；
・　ケモカイン受容体機能のモジュレーター；
・　ｐ３８キナーゼ機能の阻害剤；
・　グルココルチコイド；および
・　非ステロイド性グルココルチコイド受容体アンタゴニスト
から選択される第二活性成分を、組み合わせて含む、医薬品。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００４】
本発明の第一の局面によって、我々は、式Ｉ
【化１】



(I)

〔式中、
Ａｒはβ－アドレナリン受容体結合基であり；
Ｌは、１５個までの炭素原子の直線状または分枝状ヒドロカルビル鎖を含むリンカーであり；
該鎖中の３個までの炭素原子が所望によりハロゲン、$S(O)_{0-2}R^{56}$、$NR^{57}R^{5}$

^{8}、S(O)$_{2}$NR^{59}R^{60}、C(O)NR^{61}R^{62}、C(O)OR^{63}、NR^{64}S(O)$_{2}$R^{65}、NR^{66}C(O)R^{67}、NR^{68}C(O)OR^{69}、NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}、OR^{73}、C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルから独立して選択される４個までの置換基で置換されていてよく、該C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびC$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
該鎖の５個までの炭素原子は、O、NR^{45}、S、S(O)、S(O)$_{2}$、C(O)O、OC(O)、NR^{46}C(O)、C(O)NR^{47}、NR^{48}S(O)$_{2}$、S(O)$_{2}$NR^{49}、NR^{50}C(O)NR^{51}、NR^{52}S(O)$_{2}$NR^{53}、OC(O)NR^{54}、NR^{55}C(O)Oから独立して選択される基に置き換えられていてよい；ただし、鎖中の全てのかかる基は少なくとも炭素原子２個分離れていなければならず；
該鎖の６個までの炭素原子は、N、OまたはSから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する単または二環式脂肪族環、ヘテロ脂肪族環、芳香族環またはヘテロ芳香環の一部を形成してよく、該環は１０個までの環原子を含み、該環は所望によりハロゲン、S(O)$_{0-2}$R^{56}、NR^{57}R^{58}、S(O)$_{2}$NR^{59}R^{60}、C(O)NR^{61}R^{62}、C(O)OR^{63}、NR^{64}S(O)$_{2}$R^{65}、NR^{66}C(O)R^{67}、NR^{68}C(O)OR^{69}、NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}、OR^{73}、C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびC$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
該鎖は各々独立して選択されるかかる環を３個まで含んでよく；
R^{56}、R^{65}およびR^{69}は、各々独立してC$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルであり、該C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
R^{45}、R^{46}、R^{47}、R^{48}、R^{49}、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、R^{63}、R^{64}、R^{66}、R^{67}、R^{68}、R^{70}、R^{71}、R^{72}およびR^{73}は各々独立して水素、C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルであり、該C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；またはR^{57}とR^{58}、R^{59}とR^{60}、R^{61}とR^{62}またはR^{71}とR^{72}のいずれかは、それらが両方とも結合している窒素原子と一体となって４－８員脂肪族ヘテロ環式環を形成してよく、該ヘテロ環式環はN、OおよびSから独立して選択される３個までのヘテロ原子を含んでよく、該環は、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびC$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
該鎖はさらに３個までの炭素－炭素二重結合を含んでよく；
該鎖はさらに３個までの炭素－炭素三重結合を含んでよく；
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００５】
L^{1}およびL^{2}は独立して水素、C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルであり；
L^{3}およびL^{4}は独立して水素、C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルであり、該C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキ

シルおよびC$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
さらにL^{1}および／またはL^{3}は、リンカーLのヒドロカルビル鎖の炭素原子と結合し、６個までの環原子を含む脂肪族環を形成してよく、各環はN、OおよびSから独立して選択される３個までのヘテロ原子を含んでよく；
【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００６】
R^{1}はフェニル環、４－８員ヘテロ脂肪族環、３－８員脂肪族環または５－６員ヘテロアリール環であり(各々N、OまたはSから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する)、各環は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、SH、S(O)$_{0-2}$R^{5}、NR^{6}R^{7}、S(O)$_{2}$NR^{8}R^{9}、C(O)NR^{10}R^{11}、C(O)OR^{12}、NR^{13}S(O)$_{2}$R^{14}、NR^{15}C(O)R^{16}、NR^{17}C(O)OR^{18}、NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}、OR^{22}、C$_{1-7}$アルキルまたはC$_{3-8}$シクロアルキル(該C$_{1-7}$アルキルおよびC$_{3-8}$シクロアルキルは、所望により、ハロゲン、シアノ、ニトロ、SH、S(O)$_{0-2}$R^{5}、NR^{6}R^{7}、S(O)$_{2}$NR^{8}R^{9}、C(O)NR^{10}R^{11}、C(O)OR^{12}、NR^{13}S(O)$_{2}$R^{14}、NR^{15}C(O)R^{16}、NR^{17}C(O)OR^{18}、NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}、OR^{22}から独立して選択される６個までの置換基で置換されていてよい)、フェニル環、４－８員ヘテロ脂肪族環、５－６員ヘテロアリール環(各々N、OまたはSから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する)から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、このフェニル環、４－８員ヘテロ脂肪族環、３－８員脂肪族環または５－６員ヘテロアリール環の各々は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、SH、S(O)$_{0-2}$R^{5}、S(O)$_{2}$NR^{8}R^{9}、C(O)NR^{10}R^{11}、C(O)OR^{12}、OR^{22}、C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C$_{1-6}$アルコキシ、シアノ、ニトロ、NH$_{2}$、NH(C$_{1-6}$アルキル)およびN(C$_{1-6}$アルキル)$_{2}$から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
またはR^{1}は１０個までの原子およびN、OまたはSから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する縮合脂肪族環、縮合ヘテロ脂肪族環、縮合芳香族環または縮合ヘテロアリール環であり、各環は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、SH、S(O)$_{0-2}$R^{5}、NR^{6}R^{7}、S(O)$_{2}$NR^{8}R^{9}、C(O)NR^{10}R^{11}、C(O)OR^{12}、NR^{13}S(O)$_{2}$R^{14}、NR^{15}C(O)R^{16}、NR^{17}C(O)OR^{18}、NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}、OR^{22}、C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C$_{1-6}$アルコキシ、NH$_{2}$、NH(C$_{1-6}$アルキル)およびN(C$_{1-6}$アルキル)$_{2}$から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
または、R^{1}はさらに炭素原子の１個または２個がO、SまたはNで置き換えられていてよいC$_{1-6}$アルキル鎖であり、
R^{1}は３個までのC$_{1-3}$アルキル鎖で置換されていてよく、かかる鎖の２個が一緒になってC$_{3-8}$シクロアルキル鎖を形成してよく、該C$_{1-3}$アルキルおよびC$_{3-8}$シクロアルキル鎖は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、SH、S(O)$_{0-2}$R^{5}、NR^{6}R^{7}、S(O)$_{2}$NR^{8}R^{9}、C(O)NR^{10}R^{11}、C(O)OR^{12}、NR^{13}S(O)$_{2}$R^{14}、NR^{15}C(O)R^{16}、NR^{17}C(O)OR^{18}、NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}、OR^{22}から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、
該C$_{1-6}$アルキル鎖は、さらに、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、SH、S(O)

$_{0-2}$R^{5}、NR^{6}R^{7}、S(O)$_{2}$NR^{8}R^{9}、C(O)NR^{10}R^{11}、C(O)OR^{12}、NR^{13}S(O)$_{2}$R^{14}、NR^{15}C(O)R^{16}、NR^{17}C(O)OR^{18}、NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}、OR^{22}、フェニル環、４－８員ヘテロ脂肪族環、３－８員脂肪族環、５－６員ヘテロアリール環(各々N、OまたはSから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する)から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、各環は所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、S(O)$_{0-2}$R^{5}、S(O)$_{2}$NR^{8}R^{9}、C(O)NR^{10}R^{11}、C(O)OR^{12}、OR^{22}、C$_{1-7}$アルキルまたはC$_{3-7}$シクロアルキル(該C$_{1-7}$アルキルおよびC$_{3-7}$シクロアルキルは、所望により、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ＳＨ、S(O)$_{0-2}$R^{5}、NR^{6}R^{7}、S(O)$_{2}$NR^{8}R^{9}、C(O)NR^{10}R^{11}、C(O)OR^{12}、NR^{13}S(O)$_{2}$R^{14}、NR^{15}C(O)R^{16}、NR^{17}C(O)OR^{18}、NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}、OR^{22}から独立して選択される６個までの置換基で置換されていてよい)、フェニル環、４－８員ヘテロ脂肪族環、３－８員脂肪族環、５－６員ヘテロアリール環(各々N、OまたはSから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する)から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、このフェニル環、４－８員ヘテロ脂肪族環、３－８員脂肪族環、または５－６員ヘテロアリール環の各々は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、S(O)$_{0-2}$R^{5}、S(O)$_{2}$NR^{8}R^{9}、C(O)NR^{10}R^{11}、C(O)OR^{12}、OR^{22}、C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C$_{1-6}$アルコキシ、NH$_{2}$、NH(C$_{1-6}$アルキル)およびN(C$_{1-6}$アルキル)$_{2}$から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよい)から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
または、該C$_{1-6}$アルキル鎖は、１０個までの原子およびN、OまたはSから独立して選択される４個までのヘテロ原子を有する縮合脂肪族環、縮合ヘテロ脂肪族環、縮合芳香族環または縮合ヘテロアリール環で置換されていてよく、各環は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ＳＨ、S(O)$_{0-2}$R^{5}、NR^{6}R^{7}、S(O)$_{2}$NR^{8}R^{9}、C(O)NR^{10}R^{11}、C(O)OR^{12}、NR^{13}S(O)$_{2}$R^{14}、NR^{15}C(O)R^{16}、NR^{17}C(O)OR^{18}、NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}、OR^{22}、C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C$_{1-6}$アルコキシ、NH$_{2}$、NH(C$_{1-6}$アルキル)およびN(C$_{1-6}$アルキル)$_{2}$から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００７】
R^{5}、R^{14}およびR^{18}は独立してC$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルであり、該C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C$_{1-6}$アルコキシ、NH$_{2}$、NH(C$_{1-6}$アルキル)およびN(C$_{1-6}$アルキル)$_{2}$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いてよく；そして
R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{19}、R^{20}、R^{21}およびR^{22}は各々独立して水素、C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルであり、該C$_{1-6}$アルキルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C$_{1-6}$アルコキシ、NH$_{2}$、NH(C$_{1-6}$アルキル)およびN(C$_{1-6}$アルキル)$_{2}$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いてよく；またはR^{6}とR^{7}、R^{8}とR^{9}、R^{10}とR^{11}、またはR^{20}とR^{21}のいずれかが、それらが両方とも結合している窒素原子と一体となって４－８員脂肪族ヘテロ環式環を形成してよく、該ヘテロ環式環は、所望よりハロゲン、ヒドロキシル、C$_{1-6}$ア

ルキル、C_{1-6}シクロアルキルおよびC_{1-6}アルコ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いてよく、該C_{1-6}アルキル、C_{1-6}シクロアルキルまたはC_{1-6}アルコキシは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびC_{1-6}アルコキシ、NH_2、NH(C_{1-6}アルキル)およびN(C_{1-6}アルキル)$_2$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いてよく；
XはO、S、S(O)$_o$または$CR^{25}R^{26}$であり；
m＝０、１、２または３であり；
n＝１、２、３または４である；ただしm＋nが２以上であり；
o＝１、２であり；
Wは$CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}$または$CR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}CR^{35}R^{36}$であり；
VおよびZは独立して結合、$CR^{37}R^{38}$または$CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}$である；ただし、XがO、S、またはS(O)$_o$のいずれかであるならば、m、VおよびZは、環内の全てのヘテロ原子が少なくとも炭素原子２個分離れるように選択されなければならなく(例えばVが結合であるならば、mは０ではなく、Zは結合ではない)；
YはCO、$CONR^{43}$、SO_2またはSO_2NR^{44}であり；
R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、R^{36}、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、R^{42}は各々独立して水素、フッ素またはC_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり；そしてそれらが水素またはフッ素でないならば、R^{25}とR^{26}、R^{27}とR^{28}、R^{29}とR^{30}、R^{31}とR^{32}、R^{33}とR^{34}、R^{35}とR^{36}、R^{37}とR^{38}、R^{39}とR^{40}またはR^{41}とR^{42}は、それらが両方とも結合している炭素原子と一体となって、さらに３－６員脂肪族環を形成してよく；
R^{43}およびR^{44}は独立して水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルである。〕
の化合物、およびその薬学的に許容される塩を提供する。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１４】
簡便には、Lは１２個までの炭素原子または１０個までの炭素原子もしくは８個までの炭素原子の直線状または分枝ヒドロカルビル鎖を含むリンカーであり；
該鎖中の２個までの炭素原子は所望によりハロゲン、$S(O)_{0-2}R^{56}$、$NR^{57}R^{58}$、$S(O)_2NR^{59}R^{60}$、$C(O)NR^{61}R^{62}$、$C(O)OR^{63}$、$NR^{64}S(O)_2R^{65}$、$NR^{66}C(O)R^{67}$、$NR^{68}C(O)OR^{69}$、$NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$、OR^{73}、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルから独立して選択される４個までの置換基で置換されていてよく、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびC_{1-6}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；

【手続補正７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１６】
簡便には、該鎖の４個までの炭素原子が、N、OまたはSから独立して選択される３個までのヘテロ原子を有する単または二環式脂肪族環、ヘテロ脂肪族環、芳香族環またはヘテロ芳香環の一部を形成してよく、該環は１０個までの環原子を含み、該環は所望により

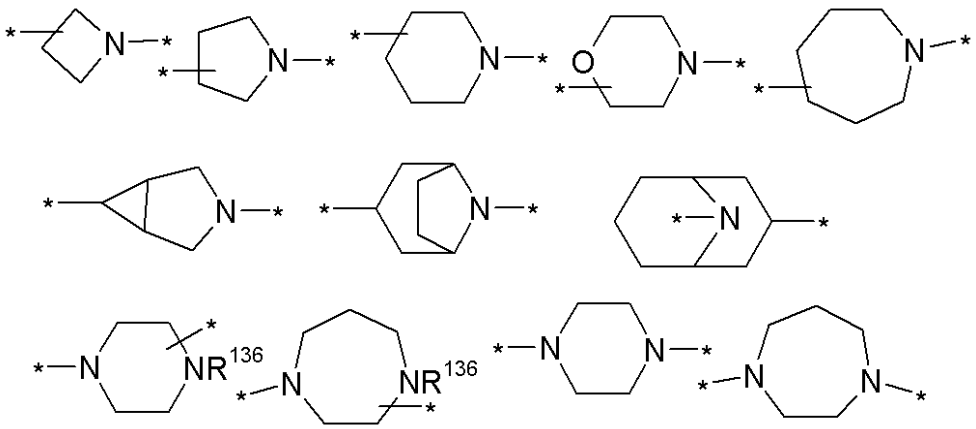
ハロゲン、$S(O)_{0-2}R^{56}$、$NR^{57}R^{58}$、$S(O)_2NR^{59}R^{60}$、$C(O)NR^{61}R^{62}$、$C(O)OR^{63}$、$NR^{64}S(O)_2R^{65}$、$NR^{66}C(O)R^{67}$、$NR^{68}C(O)OR^{69}$、$NR^{70}C(O)NR^{71}R^{72}$、OR^{73}、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびC_{1-6}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；

【手続補正８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１８】
簡便には、R^{56}、R^{65}およびR^{69}は各々独立してC_{1-4}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり、該C_{1-4}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-4}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；そして

【手続補正９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１９】
簡便には、R^{45}、R^{46}、R^{47}、R^{48}、R^{49}、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、R^{55}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、R^{63}、R^{64}、R^{66}、R^{67}、R^{68}、R^{70}、R^{71}、R^{72}およびR^{73}は各々独立して水素、C_{1-4}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり、該C_{1-4}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-4}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよいか；またはR^{57}とR^{58}、R^{59}とR^{60}、R^{61}とR^{62}またはR^{71}とR^{72}のいずれかが、それらが両方とも結合している窒素原子と一体となって４－８員脂肪族ヘテロ環式環を形成してよく、該ヘテロ環式環は、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびC_{1-4}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C_{1-4}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびC_{1-4}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよい；

【手続補正１０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２０】
ヒドロカルビルリンカーの一部として存在し得る簡便な環系の例は

【化６】



〔式中、ヘテロシクリル環は置換されていないか、または、ハロゲン、C_{1-4}アルキル(所望によりOR^{121}、$NR^{122}R^{123}$または$NR^{124}C(O)R^{125}$で置換されていてよい)、OR^{126}、$NR^{127}R^{128}$、$C(O)NR^{129}R^{130}$、$NR^{131}C(O)R^{132}$、CN、$S(O)_2R^{133}$または$S(O)_2NR^{134}R^{135}$から独立して選択される１個または２個の置換基で置換されており；
R^{133}はC_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
R^{121}、R^{122}、R^{123}、R^{124}、R^{125}、R^{126}、R^{127}、R^{128}、R^{129}、R^{130}、R^{131}、R^{132}、R^{134}、R^{135}およびR^{136}は、各々独立して水素、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；またはR^{122}とR^{123}、R^{127}とR^{128}、R^{129}とR^{130}またはR^{134}とR^{135}のいずれかが、それらが両方とも結合している窒素原子と一体となって４－８員脂肪族ヘテロ環式環を形成してよく、該ヘテロ環式環は、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲンおよびヒドロキシルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよい。〕
を含む；

【手続補正１１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２３】
簡便には、L^1、L^2、L^3およびL^4の各々は、独立して水素、C_{1-4}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキル基であり、該C_{1-4}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲンおよびヒドロキシルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；さらにL^1および／またはL^3リンカーＬのヒドロカルビル鎖の炭素原子に結合して、６個までの環原子の脂肪族環を形成してよく、該環は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される２個までのヘテロ原子を含んでよい。

【手続補正１２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２４
【補正方法】変更

【補正の内容】
【００２４】
ここで、該鎖の４個の炭素原子は、Ｎ、ＯまたはＳから独立して選択される３個までのヘテロ原子を有する単または二環式脂肪族環、ヘテロ脂肪族環、芳香族環またはヘテロ芳香環を形成し、該環は、脂肪族環系であるならば、１０個、９個、８個、７個、６個、５個、４個または３個までの環原子を含んでよく；芳香環系であるならば、１０個、９個、６個または５個までの環原子を含んでよく；各々独立して選択され；
R^1はフェニル環または５－６員ヘテロアリール環(各々Ｎ、ＯまたはＳから独立して選択される３個までのヘテロ原子を含む)であるか、またはR^1は１０個までの原子を有し、Ｎ、ＯまたはＳから独立して選択される３個までのヘテロ原子を有する縮合脂肪族環、縮合ヘテロ脂肪族環、縮合芳香族環または縮合ヘテロアリール環であり、
各環は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ＳＨ、$S(O)_{0-2}R^5$、NR^6R^7、$S(O)_2NR^8R^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^{12}$、$NR^{13}S(O)_2R^{14}$、$NR^{15}C(O)R^{16}$、$NR^{17}C(O)OR^{18}$、$NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$、OR^{22}、C_{1-7}アルキルまたはC_{3-8}シクロアルキル(ここで、該C_{1-7}アルキルおよびC_{3-8}シクロアルキルは、所望により、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ＳＨ、$S(O)_{0-2}R^5$、NR^6R^7、$S(O)_2NR^8R^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^{12}$、$NR^{13}S(O)_2R^{14}$、$NR^{15}C(O)R^{16}$、$NR^{17}C(O)OR^{18}$、$NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$、OR^{22}から独立して選択される６個までの置換基で置換されていてよい)、フェニル環から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、これは、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ＳＨ、$S(O)_{0-2}R^5$、$S(O)_2NR^8R^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^{12}$、OR^{22}、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシ、シアノ、ニトロ、NH_2、NH(C_{1-6}アルキル)および$N(C_{1-6}アルキル)_2$から独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
R^5、R^{14}、およびR^{18}は、所望によりハロゲン、ヒドロキシルまたはC_{1-6}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよいC_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり；
R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{22}は、各々独立して水素またはC_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよいか；またはR^8とR^9、またはR^{10}とR^{11}のいずれかが、それら両方が結合している窒素原子と一体となって、４－６員脂肪族ヘテロ環式環を形成してよく、該ヘテロ環式環は、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}アルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；
【手続補正１３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２８】
Ｌは、所望により４個まで(例えば３個、２個または１個まで)のフッ素またはメチル基で置換されていてよいC_{4-8}アルキル鎖であり；
簡便には、該鎖の２個までの炭素原子が、Ｏ、Ｓ、$S(O)_2$、$NR^{46}C(O)$、$C(O)NR^{47}$、$NR^{48}S(O)_2$、$S(O)_2NR^{49}$から独立して選択される基に置き換えられていてよく；ただし、いずれの場合も、鎖中の全てのかかる基は少なくとも炭素原子２個分離れていなければならず；

簡便には、該鎖中の４個までの炭素原子、例えば３個までまたは２個までの炭素原子が、３個までのＮ、ＯまたはＳから独立して選択されるヘテロ原子単または二環式芳香族環またはヘテロ芳香環の一部を形成してよく、該環は１０個までの環原子を含み、該環は所望によりハロゲン、Ｓ(Ｏ)$_{0-2}$Ｒ^{56}、Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{59}Ｒ^{60}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{61}Ｒ^{62}、ＯＲ^{73}、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびＣ$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；

簡便には、該鎖は１個のかかる環を含んでよく；

簡便には、Ｒ^{56}はＣ$_{1-4}$アルキルまたはＣ$_{3-6}$シクロアルキルであり、該Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；そして

【手続補正１４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２９】

簡便には、Ｒ^{46}、Ｒ^{47}、Ｒ^{48}、Ｒ^{49}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}およびＲ^{73}は各々独立して水素、Ｃ$_{1-4}$アルキルまたはＣ$_{3-6}$シクロアルキルであり、該Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよいか；またはＲ^{59}とＲ^{60}、またはＲ^{61}とＲ^{62}のいずれかが、それら両方が結合している窒素原子と一体となって、４－６員脂肪族ヘテロ環式環を形成してよく、該ヘテロ環式環は、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびＣ$_{1-4}$アルキルまたはＣ$_{3-6}$シクロアルキルから独立して選択される２個までの置換基で置換されていてよく、該Ｃ$_{1-4}$アルキルおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルおよびＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される１個の置換基で置換されていてよく；

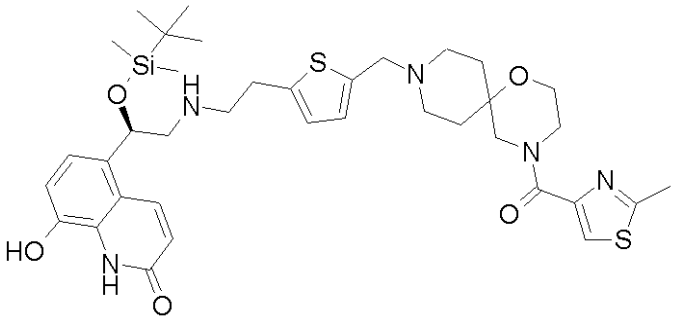
Ｌ^1、Ｌ^2、Ｌ^{3}およびＬ^{4}は独立して水素またはメチルであり；

【手続補正１５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３０】

Ｒ^{1}はフェニルまたはＮ、ＯまたはＳから独立して選択される３個までのヘテロ原子を有する５－６員ヘテロアリール環であり、各環は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{12}、ＯＲ^{22}、Ｃ$_{1-7}$アルキルまたはＣ$_{3-8}$シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該Ｃ$_{1-7}$アルキルおよびＣ$_{3-8}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシルまたはＣ$_{1-3}$アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；

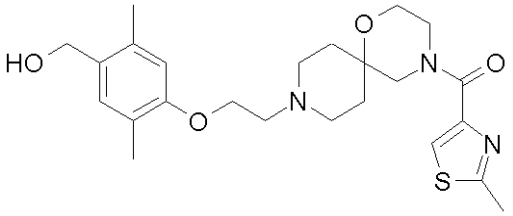
またはＲ^{1}は、１０個までの原子を有し、Ｎ、ＯまたはＳから独立して選択される３個までのヘテロ原子を有する縮合芳香族環または縮合ヘテロアリール環であり、各環は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{12}、ＯＲ^{22}、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{3-6}$シクロアルキルから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく、該Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシルまたはＣ$_{1-3}$アルコキシから独立して選択される３個までの置換基で置換されていてよく；Ｒ^{12}およびＲ^{22}は各々独立して水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{3-6}$シクロアルキルであり、該Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{3-6}$シクロアルキルは、所望によりハロゲン、ヒドロキシルまたはＣ$_{1-3}$アルコキシから選択される１個の置換基で

置換されていてよく；
より簡便な環置換基はハロゲン、例えばフッ素および例えば塩素を含む。
【手続補正１６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４５】
本明細書の文脈で、用語‘ヘテロ芳香族’は、所望により置換されていてよい、環原子の４個までが炭素以外の原子、例えば窒素、酸素または硫黄である、５～１４環原子、好ましくは５～１０環原子の芳香族性単環式または多環式有機部分を含む基または基の一部を意味する。かかる基の例は、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、インドリル、インドーリジニル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、テトラゾリル、１,３,４－チアジアゾリル、チアゾリル、チエニルおよびトリアゾリル基を含む。ヘテロアリール基は、１個以上の置換基で置換されていてよい。ヘテロアリール基は、任意の利用可能な炭素または窒素原子により、本発明の化合物の残りの部分に結合してよい。
【手続補正１７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２５６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２５６】
ｄ）（Ｒ)－５－(１－(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)－２－(２－(５－((４－(２－メチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)チオフェン－２－イル)エチルアミノ)エチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン
【化１４３】



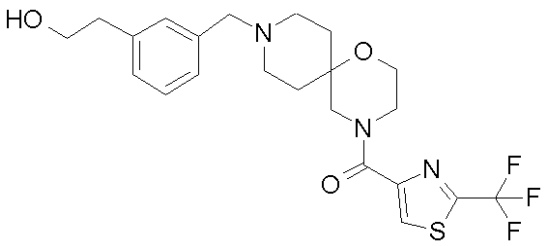
(９－((５－(２－ヒドロキシエチル)チオフェン－２－イル)メチル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(２－メチルチアゾール－４－イル)メタノン(実施例１４、工程ｃ)(０.１８ｇ)のジクロロメタン(１０mL)溶液を、２０℃で、トリフルオロ酢酸(０.０３３mL)、続いてデスマーチンペルヨージナン(０.２５４ｇ)で処理し、混合物を２０℃で９０分間撹拌した。混合物を次いで飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(１０mL)および飽和重炭酸ナトリウム溶液(１０mL)で処理し、１０分間激しく撹拌した。混合物を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。残留物をメタノール(２mL)に溶解し、(Ｒ)－５－(２－アミノ－１－(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン(ＷＯ２００４１０６３３３)(０.１４３ｇ)および酢酸(０.０２４mL)のメタノール(７mL)溶液に添加した。混合物を氷浴中で

冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(０．１３６ｇ)を添加した。氷浴を除き、混合物を室温で１時間撹拌した。ほとんどのメタノールを蒸発させ、残留物を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。粗生成物を、９％メタノールおよび１％‘８８０’水性アンモニアのジクロロメタン溶液で溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０．０７８ｇ。
m/z 738 $(M+H)^+$ (APCI)
【手続補正１８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２６８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２６８】
ｅ）（９－(２－(４－(ヒドロキシメチル)－２,５－ジメチルフェノキシ)エチル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(２－メチルチアゾール－４－イル)メタノン
【化１５７】



（４－(２,２－ジエトキシエトキシ)－２,５－ジメチルフェニル)メタノール(実施例１８、工程ｄ)(０．２ｇ)の酢酸(５mL)および水(５mL)混合物中の溶液を６５℃で１時間加熱し、ＲＴに冷却した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(５０mL)に注ぎ、酢酸エチル(３×２５mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２５mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に再溶解し、酢酸(５mL)、続いて(２－メチルチアゾール－４－イル)(１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)メタノントリフルオロアセテート(実施例４、工程ｈ)(０．３５ｇ)を添加した。得られた混合物を１５分間撹拌し、次いでナトリウムシアノボロハイドライド(０．０７ｇ)を添加し、混合物を一夜撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル(５０mL)および飽和重炭酸ナトリウム溶液(２０mL)に分配した。層を分離し、水性相を酢酸エチル(２×３０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を４７．５：４７．５：５　酢酸エチル：イソヘキサン：トリエチルアミンから９５：５　酢酸エチル：トリエチルアミン勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させて、副題化合物を黄色油状物として得た。収量０．１２ｇ。
m/z 460 $(M+H)^+$ (APCI)
【手続補正１９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２９８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２９８】
ｂ）（９－(３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(２－(トリフルオロメチル)チアゾール－４－イル)メタノン

【化１９４】



２－(３－(ブロモメチル)フェニル)エタノール(実施例６、工程ａ)(０．３５４ｇ)を、１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル(２－(トリフルオロメチル)チアゾール－４－イル)メタノントリフルオロアセテート(実施例２５、工程ａ)(０．７４ｇ)およびトリエチルアミン(０．６８９mL)のアセトニトリル(１５mL)溶液に添加し、混合物を２０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下蒸発させ、残留物を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。粗生成物を、溶媒として１％トリエチルアミンおよび３％メタノールのジクロロメタン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０．６４０ｇ。

m/z 470 $(M+H)^+$ (APCI)

【手続補正２０】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０３１０

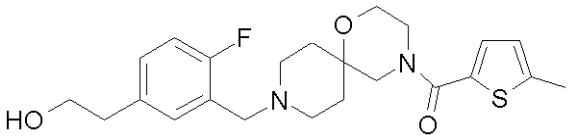
【補正方法】変更

【補正の内容】

【０３１０】

ｂ） (９－(２－フルオロ－５－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(５－メチルチオフェン－２－イル)メタノン

【化２０８】

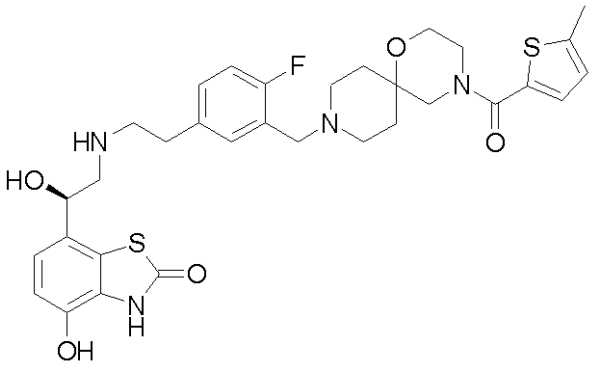


過酸化ベンゾイル(０．０５８ｇ)を、２－(４－フルオロ－３－メチルフェニル)酢酸(０．６ｇ)(実施例２９、工程ａ)およびＮ－ブロモスクシンイミド(０．７ｇ)のＤＣＭ(１０mL)中の混合物に添加した。得られた混合物を４時間加熱還流した。ＤＣＭ(１０mL)および水(２０mL)を添加し、有機相を分離した。有機相を塩水(２０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をＴＨＦ(１０mL)に再溶解し、氷浴中で冷却した。ボランジメチルスルフィド(ＴＨＦ中２Ｍ、４．４６mL)溶液を滴下し、混合物を１時間撹拌した。メタノール(２mL)を注意深く添加し、発泡が止んだら溶媒を真空で蒸発させた。残留物をアセトニトリル(１０mL)に再溶解し、(５－メチルチオフェン－２－イル)(１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)メタノントリフルオロアセテート(実施例９、工程ｂ)(０．７ｇ)、続いてトリエチルアミン(１．４９mL)を添加した。得られた混合物を一夜撹拌し、次いで真空で濃縮した。９９：１：０．１から９７：３：０．３　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させて、副題化合物を泡状物として得た。収量０．４６ｇ。

m/z 433 $(M+H)^+$ (APCI)

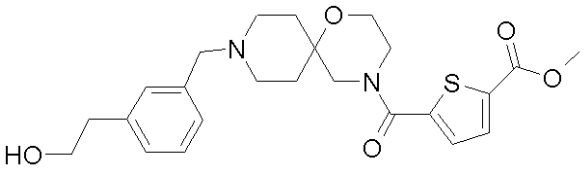
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO) δ 7.22- 7.16 (m, 2H), 7.14- 7.07 (m, 1H), 6.97 (dd, J=10.0, 8.5 Hz, 1H), 6.80- 6.76 (m, 1H), 3.67- 3.57 (m, 6H), 3.50- 3.45 (m, 4H), 2.70 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41- 2.35 (m, 4H), 1.76- 1.67 (m, 2H), 1.

55- 1.45 (m, 2H)。１個の交換可能なプロトンが観察されなかった。
【手続補正２１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３１１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３１１】
ｃ）（Ｒ)－７－(２－(４－フルオロ－３－((４－(５－メチルチオフェン－２－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート
【化２０９】

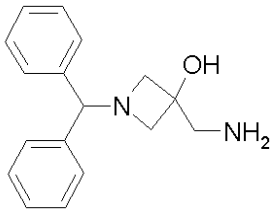


ＴＦＡ(０.０３２mL)を、(９－(２－フルオロ－５－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(５－メチルチオフェン－２－イル)メタノン(実施例２９、工程ｂ)(０.１８ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０.２７ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２５mL)の混合物を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２５mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水で洗浄し、数滴の酢酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０.０１２mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０.１７ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０.０３９ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４.５：５：０.５から８９：１０：１
ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：５－３０％アセトニトリルの０.２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０.１１ｇ。
m/z 641 $(M+H)^+$ (APCI)
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 7.47- 7.35 (m, 2H), 7.29- 7.17 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.82- 6.75 (m, 2H), 4.91 (dd, J=8.1, 5.3 Hz, 1H), 4.32- 4.20 (m, 2H), 3.74- 3.61 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.28- 2.93 (m, 10H), 2.46 (s, 3H), 2.05- 1.97 (m, 2H), 1.82- 1.74 (m, 2H)。６個の交換可能なプロトン観察されず。
【手続補正２２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３１４
【補正方法】変更

【補正の内容】
【０３１４】
ｃ）　メチル５－(９－(３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－カルボニル)チオフェン－２－カルボキシレート
【化２１３】

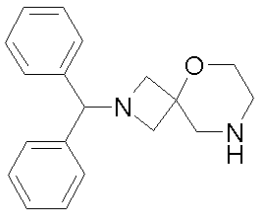


メチル５－(１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－カルボニル)チオフェン－２－カルボキシレートトリフルオロアセテート(実施例３０、工程ｂ)(０.４６ｇ)および２－(３－(ブロモメチル)フェニル)エタノール(実施例６、工程ａ)(０.２２６ｇ)のアセトニトリル(１０mL)溶液をトリエチルアミン(０.４４mL)で処理し、混合物を２０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下蒸発させ、残留物を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。粗生成物を、溶媒として１％トリエチルアミンおよび３％メタノールのジクロロメタン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０.４１ｇ。
m/z 459 $(M+H)^+$ (APCI)
【手続補正２３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３２４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３２４】
ｃ）　３－(アミノメチル)－１－ベンズヒドリルアゼチジン－３－オール
【化２２６】

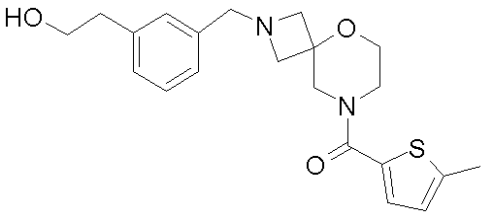


１－ベンズヒドリル－３－(トリメチルシリルオキシ)アゼチジン－３－カルボニトリル(実施例３３、工程ｂ)(３.５ｇ)のＴＨＦ(５０mL)溶液をボランメチルスルフィド複合体(ＴＨＦ中２Ｍ、２０.８mL)で処理し、得られた混合物を７０℃で１時間窒素下に加熱した。混合物を室温に冷却し、メタノール(５０mL)で注意深くクエンチし、続いてエチレンジアミン(２.８１mL)で処理した。この混合物を２０℃で１時間、次いで５５℃で１時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、テトラブチルアンモニウムフルオライド(ＴＨＦ中１Ｍ、１５.６mL)で処理し、次いで室温で４０分間撹拌した。溶媒を減圧下蒸発させ、残留物を酢酸エチルおよび塩水に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。粗生成物を、６から７％メタノールのジクロロメタン溶液の勾配と１％トリエチルアミンで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量１.９５ｇ。
m/z 269 $(M+H)^+$ (APCI)
【手続補正２４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３２７
【補正方法】変更

【補正の内容】
【０３２７】
ｆ）　２－ベンズヒドリル－５－オキサ－２，８－ジアザスピロ[３．５]ノナン
【化２２９】

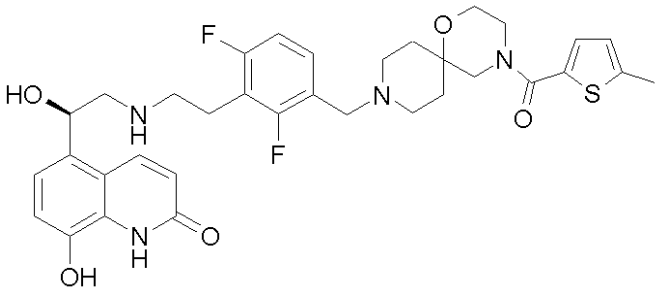


ボランメチルスルフィド複合体(ＴＨＦ中２Ｍ、１０．７mL)を、２－ベンズヒドリル－５－オキサ－２，８－ジアザスピロ[３．５]ノナン－７－オン(実施例３３、工程ｅ)(２ｇ)の乾燥ＴＨＦ(４０mL)溶液に添加し、得られた溶液を７０℃で窒素下、５０分間撹拌した。混合物を室温に冷却し、メタノール(４０mL)、続いてＮ１，Ｎ２－ジメチルエタン－１，２－ジアミン(３．４３ｇ)の滴下により処理した。混合物を７０℃で６時間加熱した。溶媒を減圧下除去し、残留物を酢酸エチルおよび塩水に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。粗生成物を、溶媒として１％トリエチルアミンおよび５％メタノールのジクロロメタン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量１．３５ｇ。
m/z 295 $(M+H)^+$ (APCI)
【手続補正２５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３３０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３３０】
ｉ）　(２－(３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－５－オキサ－２，８－ジアザスピロ[３．５]ノナン－８－イル)(５－メチルチオフェン－２－イル)メタノン
【化２３２】



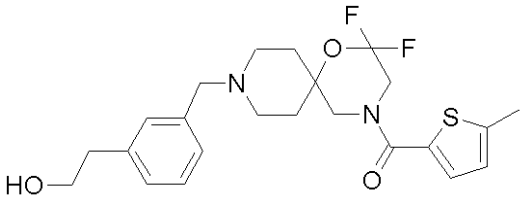
２－(３－(ブロモメチル)フェニル)エタノール(実施例６、工程ａ)(０．２８１ｇ)を、(５－メチルチオフェン－２－イル)(５－オキサ－２，８－ジアザスピロ[３．５]ノナン－８－イル)メタノンヒドロクロライド(実施例３３、工程ｈ)(０．２９ｇ)およびトリエチルアミン(０．４２mL)のアセトニトリル(１５mL)に、２０℃で滴下し、得られた混合物を３時間、２０℃で撹拌した。溶媒を減圧下除去し、残留物を酢酸エチルおよび塩水に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去した。粗生成物を溶媒として３％メタノールのジクロロメタン溶液と１％トリエチルアミンを使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０．３２ｇ。
m/z 387 $(M+H)^+$ (APCI)
【手続補正２６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３３５
【補正方法】変更

【補正の内容】
【０３３５】
実施例３５
(Ｒ)－５－(２－(２,６－ジフルオロ－３－((４－(５－メチルチオフェン－２－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート
【化２３８】



２－(２,６－ジフルオロ－３－((４－(５－メチルチオフェン－２－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェニル)アセトアルデヒド(実施例３４、工程ｂ)(０.１３５ｇ)のメタノール(３mL)溶液を、(Ｒ)－５－(２－アミノ－１－(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン(ＷＯ２００４１０６３３３)(０.１２ｇ)および酢酸(０.０１７mL)のメタノール(３mL)の混合物に添加した。得られた混合物を５分間撹拌し、次いで０℃に冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０.０２８ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、２時間撹拌した。反応を濃縮し、残留物を９５：５：０.５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させ、残留物をＴＨＦ(３mL)に溶解し、トリエチルアミントリヒドロフルオライド(０.０７４mL)を添加し、混合物を一夜撹拌した。反応を濃縮し、残留物分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：５－５０％アセトニトリルの０.２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させて、表題化合物を白色固体として得た。収量０.１２ｇ。
m/z 653 $(M+H)^+$ (APCI)
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 8.18 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.64- 7.51 (m, 1H), 7.22- 7.10 (m, 3H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, J=8.7, 4.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.76- 3.46 (m, 6H), 3.33- 3.03 (m, 10H), 2.46 (s, 3H), 2.09- 1.95 (m, 2H), 1.87- 1.66 (m, 2H)。６個の交換可能なプロトン観察されず。
【手続補正２７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３４５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３４５】
ｆ)　(２,２－ジフルオロ－９－(３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(５－メチルチオフェン－２－イル)メタノン

【化２５０】



２－(３－(ブロモメチル)フェニル)エタノール(実施例６、工程ａ)(０.０９５ｇ)を、(２,２－ジフルオロ－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(５－メチルチオフェン－２－イル)メタノントリフルオロアセテート(実施例３７、工程ｅ)(０.１９ｇ)およびトリエチルアミン(０.１８５mL)のアセトニトリル(１０mL)溶液に添加し、反応混合物を２０℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下蒸発させ、残留物を酢酸エチルおよび塩水に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。粗生成物を溶媒として２.５％メタノールのジクロロメタン溶液と１％トリエチルアミンを使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０.１８８ｇ。

m/z 451 $(M+H)^+$ (APCI)

【手続補正２８】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０３４９

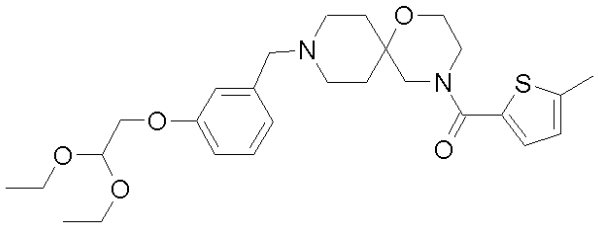
【補正方法】変更

【補正の内容】

【０３４９】

ｂ) (９－(３－(２,２－ジエトキシエトキシ)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(５－メチルチオフェン－２－イル)メタノン

【化２５５】



メタンスルホニルクロライド(０.１mL)０℃で、撹拌している(３－(２,２－ジエトキシエトキシ)フェニル)メタノール(実施例３８、工程ａ)(０.３０７ｇ)およびトリエチルアミン(０.１７８mL)のジクロロメタン(３０mL)溶液に滴下した。得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した。混合物を水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。残留物をアセトニトリル(３０mL)に溶解し、トリエチルアミン(１mL)、続いて(５－メチルチオフェン－２－イル)(１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)メタノントリフルオロアセテート(実施例９、工程ｂ)(０.４２ｇ)で処理した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、残留物を酢酸エチルおよび塩水に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去した。粗生成物を溶媒として３％メタノールのジクロロメタン溶液と１％トリエチルアミンを使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０.４５ｇ。

m/z 503 $(M+H)^+$ (APCI)

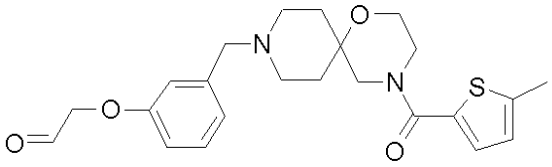
【手続補正２９】

【補正対象書類名】明細書

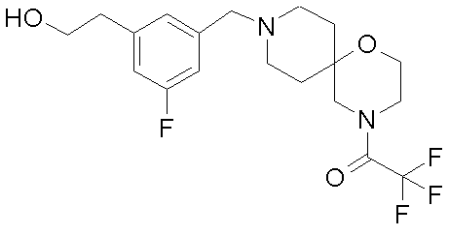
【補正対象項目名】０３５０

【補正方法】変更

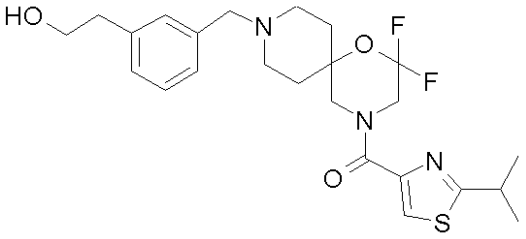
【補正の内容】
【０３５０】
ｃ）　２－(３－((４－(５－メチルチオフェン－２－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェノキシ)アセトアルデヒド
【化２５６】

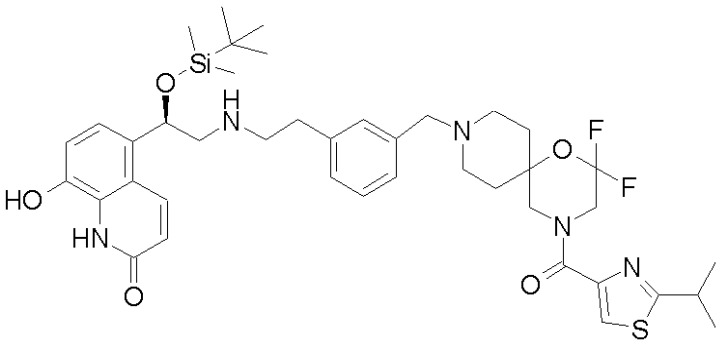


(９－(３－(２,２－ジエトキシエトキシ)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(５－メチルチオフェン－２－イル)メタノン(実施例３８、工程ｂ)(０.４５ｇ)の酢酸(２５mL)および水(２５mL)の混合物中の溶液を、６５℃で窒素下、１６時間加熱した。ほとんどの溶媒を減圧下除去し、残留物を酢酸エチルおよび過剰の飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、酢酸(０.０５１mL)を添加し、溶媒を減圧下除去して、副題化合物を得た。収量０.３８ｇ。直接使用。
【手続補正３０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３６６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３６６】
ｃ）　２,２,２－トリフルオロ－１－(９－(３－フルオロ－５－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)エタノン
【化２７５】



２－(３－(ブロモメチル)－５－フルオロフェニル)エタノール(実施例４１、工程ｂ)(３.６ｇ)および２,２,２－トリフルオロ－１－(１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)エタノントリフルオロアセテート(実施例１２、工程ｄ)(５.６６ｇ)のアセトニトリル(８０mL)溶液をトリエチルアミン(５.３８mL)で処理し、混合物を２０℃で２０時間撹拌した。溶媒を減圧下蒸発させ、残留物を酢酸エチルおよび塩水に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去した。粗生成物を溶媒として２.５％メタノールのジクロロメタン溶液と１％トリエチルアミンを使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量４.９ｇ。
m/z 405 $(M+H)^+$ (APCI)
【手続補正３１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３７９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３７９】
ｃ）　(２,２－ジフルオロ－９－(３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－

４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(２－イソプロピルチアゾール－４－イル)メタノン
【化２９１】


２－(３－(ブロモメチル)フェニル)エタノール(実施例６、工程ａ)(０．２１ｇ)を、(２,２－ジフルオロ－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(２－イソプロピルチアゾール－４－イル)メタノントリフルオロアセテート(実施例４４、工程ｂ)(０．４０ｇ)およびトリエチルアミン(０．３７mL)のアセトニトリル(１５mL)の混合物に添加した。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下蒸発させ、残留物を酢酸エチルおよび塩水に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。粗生成物を溶媒として２．５％メタノールのジクロロメタン溶液と１％トリエチルアミンを使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０．４０ｇ。
m/z 480 $(M+H)^+$ (APCI)
【手続補正３２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３８０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３８０】
ｄ) (Ｒ)－５－(１－(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)－２－(３－((２,２－ジフルオロ－４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)エチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン
【化２９２】


(２,２－ジフルオロ－９－(３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(２－イソプロピルチアゾール－４－イル)メタノン(実施例４４、工程ｃ)(０．３８ｇ)のＤＣＭ(２０mL)溶液をトリフルオロ酢酸(０．０６１mL)、続いてデスマーチンペルヨージナン(０．４３７ｇ)で処理し、得られた混合物を２０℃で４０分間撹拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(２０mL)および飽和重炭酸ナトリウム溶液(２０mL)および酢酸エチル(３０mL)で処理し、５分間激しく撹拌した。混合物を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。酢酸(０．０４５mL)をこの溶液に添加し、次いで溶媒を減圧下除去した。残留物をメタノール(３mL)に溶解し、(Ｒ)－５－

(２－アミノ－１－(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン(ＷＯ２００４１０６３３３)(０．３４５ｇ)のメタノール(１５mL)溶液に添加した。混合物を０℃に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(０．２５２ｇ)を一度に添加した。反応混合物を２０℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、残留物を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去した。粗生成物を溶媒として１０％メタノールのジクロロメタン溶液と１％“８８０”水性アンモニアを使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０．３２ｇ。

m/z 796 $(M+H)^+$ (APCI)

【手続補正３３】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０３８６

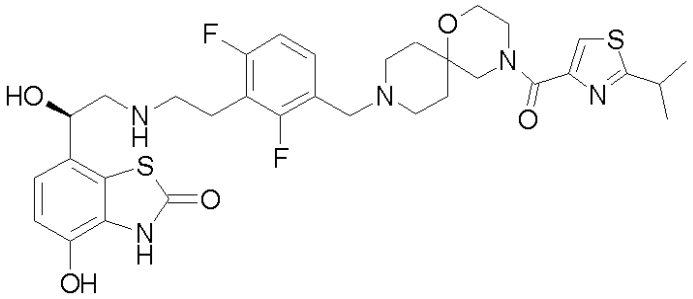
【補正方法】変更

【補正の内容】

【０３８６】

ｅ）（Ｒ)－７－(２－(２,６－ジフルオロ－３－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化２９９】



２－(２,６－ジフルオロ－３－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェニル)アセトアルデヒド(実施例４５、工程ｄ)(０．３２３ｇ)のメタノール(３mL)溶液を、(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０．２３ｇ)および酢酸(０．０３４mL)のメタノール(２mL)中の混合物に添加した。得られた混合物を５分間撹拌し、次いで０℃に冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０．０５７ｇ)を添加し、混合物をＲＴに温め、２時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を９５：５：０．５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させ、分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：５－５０％アセトニトリルの０．２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させ、エーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０．２１ｇ。

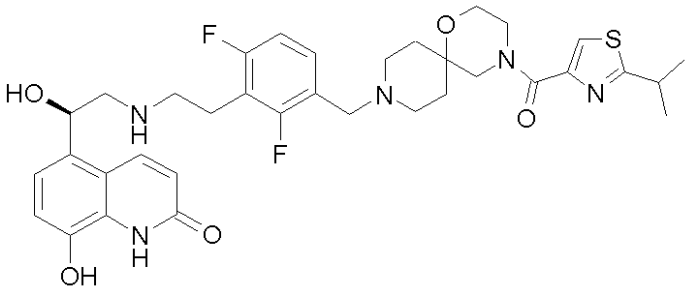
m/z 688 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 11.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62- 7.53 (m, 1H), 7.23- 7.14 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.92 (dd, J=8.1, 4.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.75- 3.61 (m, 6H), 3.34- 3.02 (m, 11H), 2.10- 1.95 (m, 2H), 1.86- 1.71 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.7 Hz, 6H)。５個の交換可能なプロトン観察されず。

【手続補正３４】

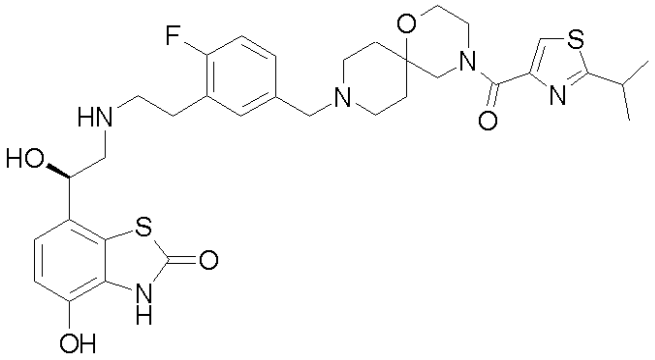
【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０３８７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３８７】
実施例４６
(Ｒ)－５－(２－(２,６－ジフルオロ－３－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート
【化３００】



２－(２,６－ジフルオロ－３－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェニル)アセトアルデヒド(実施例４５、工程ｄ)(０.２９ｇ)のメタノール(３mL)溶液を、(Ｒ)－５－(２－アミノ－１－(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン(ＷＯ２００４１０６３３３)(０.２０ｇ)および酢酸(０.０３４mL)のメタノール(３mL)の混合物に添加した。得られた混合物を５分間撹拌し、次いで０℃に冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０.０５７ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、２時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を９５：５：０.５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させた。残留物をＴＨＦ(３mL)に溶解し、トリエチルアミントリヒドロフルオライド(０.２９mL)を添加し、混合物を一夜撹拌した。反応を濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：５－５０％アセトニトリルの０.２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させ、ジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０.２３ｇ。
m/z 682 $(M+H)^+$ (APCI)
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 8.19 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.24- 7.10 (m, 2H), 7.01 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.53 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=8.6, 4.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.75- 3.59 (m, 6H), 3.34- 3.03 (m, 11H), 2.11- 1.95 (m, 2H), 1.88- 1.72 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.9 Hz, 6H)。６個の交換可能なプロトン観察されず。
【手続補正３５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３９０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３９０】
ｃ)　(Ｒ)－７－(２－(２－フルオロ－５－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化３０４】



トリフルオロ酢酸(０．０３３mL)を、(９－(４－フルオロ－３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(２－イソプロピルチアゾール－４－イル)メタノン(実施例４７、工程ｂ)(０．２ｇ)のＤＣＭ(５mL)に溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０．２８ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(１mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(１mL)および酢酸エチル(５mL)の混合物を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(５mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水で洗浄し(５mL)、数滴の酢酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(２mL)に溶解し、酢酸(０．０２５mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０．１７ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０．０４ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４．５：５：０．５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：５－３０％アセトニトリルの０．２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０．１４ｇ。

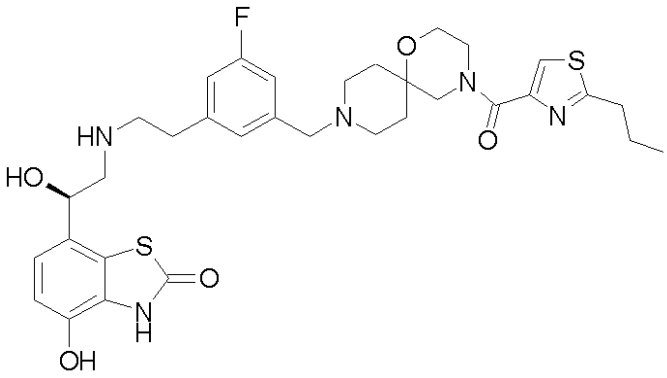
m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 11.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52- 7.42 (m, 2H), 7.25 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.93 (dd, J=7.9, 4.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.80- 3.58 (m, 6H), 3.34- 2.95 (m, 11H), 2.11- 1.95 (m, 2H), 1.87- 1.64 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.7 Hz, 6H)。５個の交換可能なプロトン観察されず。

【手続補正３６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０４４５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４４５】

ｅ）　(Ｒ)－７－(２－(３－フルオロ－５－((４－(２－プロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化３５７】



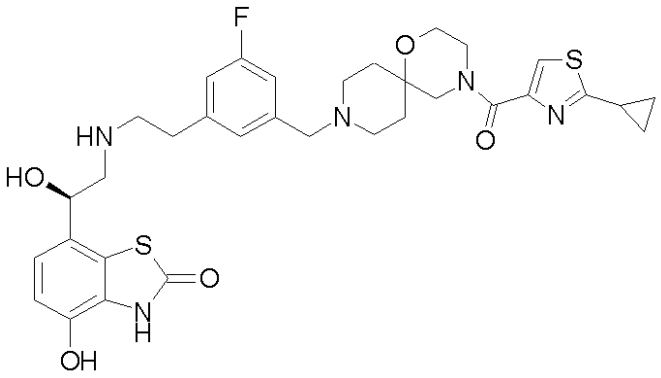
ＴＦＡ(０．０２３mL)を、(９－(３－フルオロ－５－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(２－プロピルチアゾール－４－イル)メタノン(実施例５６、工程ｄ)(０．１４ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０．１９ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０．０１７mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０．１２ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０．０２９ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４．５：５：０．５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：５－３０％アセトニトリルの０．２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０．０７７ｇ。

m/z 670 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 11.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.73-3.61 (m, 6H), 3.27 (t, J=7.9 Hz, 2H), 3.16-2.93 (m, 10H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 4H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H)。５個の交換可能なプロトン観察されず。

【手続補正３７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０４５０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４５０】
ｅ)　(Ｒ)－７－(２－(３－((４－(２－シクロプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)－５－フルオロフェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化３６３】



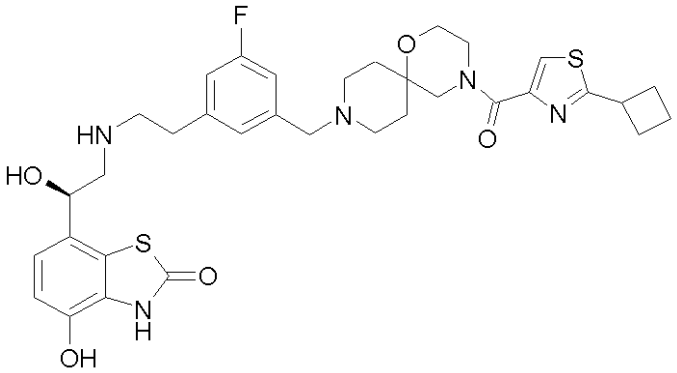
トリフルオロ酢酸(０．０２５mL)を、(２－シクロプロピルチアゾール－４－イル)(９－(３－フルオロ－５－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)メタノン(実施例５７、工程ｄ)(０．１５ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０．２１ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０．０１９mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０．１３ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０．０３１ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４．５：５：０．５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：５－３０％アセトニトリルの０．２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０．０８５ｇ。

m/z 668 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 7.81 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.72-3.58 (m, 6H), 3.31-2.99 (m, 10H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.19-0.90 (m, 4H)。一プロトンＤＭＳＯにより不明瞭、そして６個の交換可能なプロトン観察されず。

【手続補正３８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０４５５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４５５】
ｅ)　(Ｒ)－７－(２－(３－((４－(２－シクロブチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)－５－フルオロフェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化３６９】



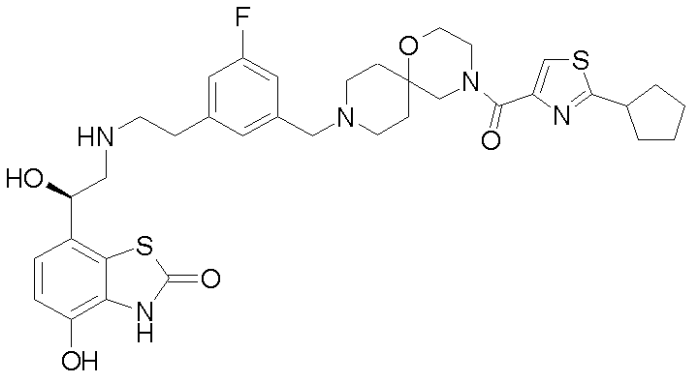
ＴＦＡ(０．０２６mL)を、(２－シクロブチルチアゾール－４－イル)(９－(３－フルオロ－５－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)メタノン(実施例５８、工程ｄ)(０．１６ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０．２２ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０．０１９mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０．１３ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０．０３２ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４．５：５：０．５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：５－３０％アセトニトリルの０．２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０．１２ｇ。

m/z 682 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 11.26 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 6H), 3.32-2.99 (m, 10H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.10-1.72 (m, 6H)。５個の交換可能なプロトン観察されず。

【手続補正３９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０４６１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４６１】
ｆ)　(Ｒ)－７－(２－(３－((４－(２－シクロペンチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)－５－フルオロフェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化３７６】



トリフルオロ酢酸(acetinc acid)(０．０２８mL)を、(２－シクロペンチルチアゾール－４－イル)(９－(３－フルオロ－５－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)メタノン(実施例５９、工程ｅ)(０．１８ｇ)のＤＣＭ(５mL)に溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０．２３ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０．０２１mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０．１４ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０．０３４ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４．５：５：０．５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：５－３０％アセトニトリルの０．２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０．７ｇ。

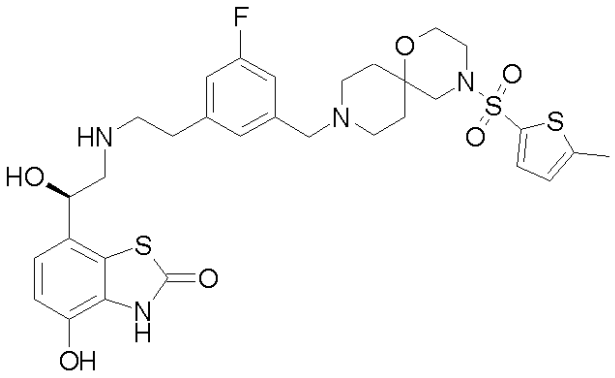
m/z 696 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 7.92 (s, 1H), 7.28-7.15 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.74-3.58 (m, 6H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.27 (t, J=7.9 Hz, 2H), 3.19-2.96 (m, 8H), 2.18-1.93 (m, 4H), 1.84-1.59 (m, 8H)。６個の交換可能なプロトン観察されず。

【手続補正４０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０４７３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４７３】

ｂ)　(Ｒ)－７－(２－(３－フルオロ－５－((４－(５－メチルチオフェン－２－イルスルホニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

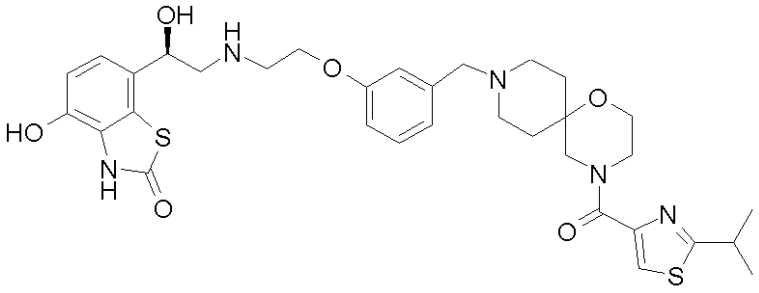
【化３９２】



ＴＦＡ(０．０３３mL)を、２－(３－フルオロ－５－((４－(５－メチルチオフェン－２－イルスルホニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェニル)エタノール(実施例６３、工程ａ)(０．２ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０．２７ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０．０２４mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０．１７ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０．０４ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４．５：５：０．５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：５－３０％アセトニトリルの０．２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０．７ｇ。
m/z 677 $(M+H)^+$ (APCI)
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 7.43 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.30-7.16 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.92 (dd, J=7.9, 5.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.17-2.93 (m, 10H), 2.85 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 2H)。６個の交換可能なプロトン観察されず。

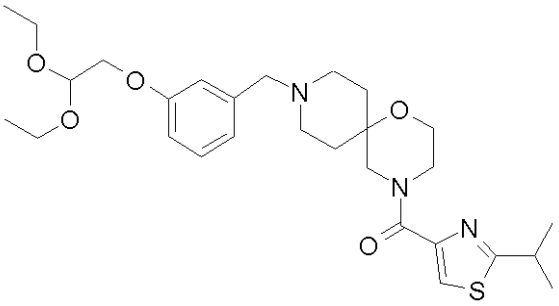
【手続補正４１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０４７４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４７４】
実施例６４
(Ｒ)－４－ヒドロキシ－７－(１－ヒドロキシ－２－(２－(３－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェノキシ)エチルアミノ)エチル)ベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化３９３】



ａ）（９－(３－(２,２－ジエトキシエトキシ)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(２－イソプロピルチアゾール－４－イル)メタノン

【化３９４】



メタンスルホニルクロライド(０.１１０mL)を、０℃で、撹拌している(３－(２,２－ジエトキシエトキシ)フェニル)メタノール(実施例３８、工程ａ)(０.３０７ｇ)およびトリエチルアミン(０.１９６mL)のＤＣＭ(３０mL)溶液に滴下した。得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した。混合物を水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。残留物をアセトニトリル(３０mL)に溶解し、トリエチルアミン(１mL)、続いて(２－イソプロピルチアゾール－４－イル)(１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)メタノントリフルオロアセテート(実施例２２、工程ｂ)(０.４００ｇ)で処理した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、残留物を酢酸エチルおよび塩水に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去した。粗生成物を溶媒として２.５％メタノールのジクロロメタン溶液と１％トリエチルアミンを使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０.３６０ｇ。

m/z 532 $(M+H)^+$ (APCI)

【手続補正４２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０４８１

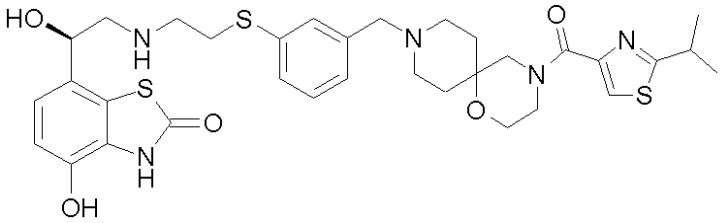
【補正方法】変更

【補正の内容】

【０４８１】

ｅ）（Ｒ)－４－ヒドロキシ－７－(１－ヒドロキシ－２－(２－(３－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェニルチオ)エチルアミノ)エチル)ベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化４０２】



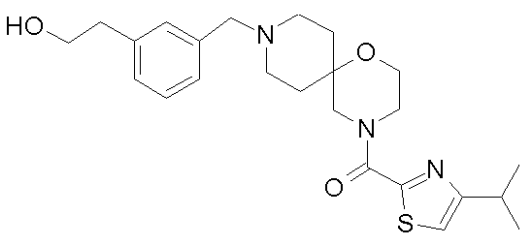
トリフルオロ酢酸(０．０３３mL)を、(９－(３－(２－ヒドロキシエチルチオ)ベンジル)－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(２－イソプロピルチアゾール－４－イル)メタノン(実施例６５、工程ｄ)(０．２２ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０．２９ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０．０２６mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０．１５ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０．０４４ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４．５：５：０．５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：５－３０％アセトニトリルの０．２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０．５４ｇ。

m/z 684 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 7.94 (s, 1H), 7.54-7.34 (m, 4H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.88 (dd, J=8.7, 4.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.74-3.61 (m, 6H), 3.38-2.95 (m, 11H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.35 (d, J=6.9 Hz, 6H)。６個の交換可能なプロトン観察されず。

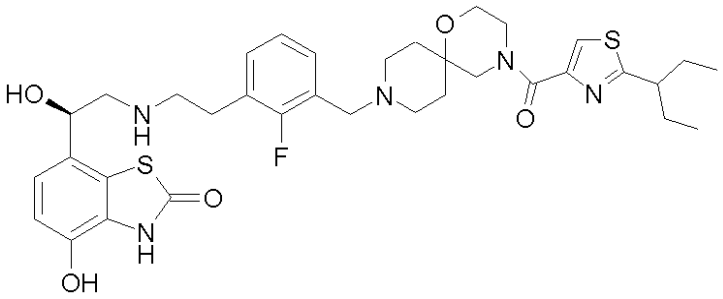
【手続補正４３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０４８４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４８４】
ｃ)　(９－(３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(４－イソプロピルチアゾール－２－イル)メタノン

【化４０６】



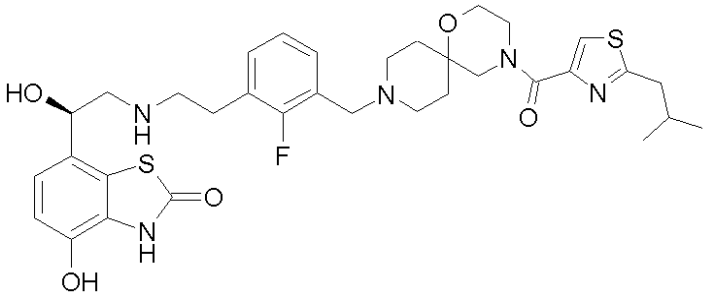
(４－イソプロピルチアゾール－２－イル)(１－オキサ－４，９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)メタノン(実施例６６、工程ｂ)(０．２８ｇ)および２－(３－(ブロ

モメチル)フェニル)エタノール(実施例６、工程ａ)(０．１７１ｇ)のアセトニトリル(２０mL)溶液をトリエチルアミン(０．２７６mL)で処理し、反応混合物を２時間２０℃で撹拌した。溶媒を減圧下蒸発させ、残留物を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去した。粗生成物を溶媒として２．５％メタノールのジクロロメタン溶液と１％トリエチルアミンを使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を得た。収量０．２５ｇ。
m/z 444 $(M+H)^+$ (APCI)
【手続補正４４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０５０７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０５０７】
ｆ）（Ｒ)－７－(２－(２－フルオロ－３－((４－(２－(ペンタン－３－イル)チアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート
【化４３４】



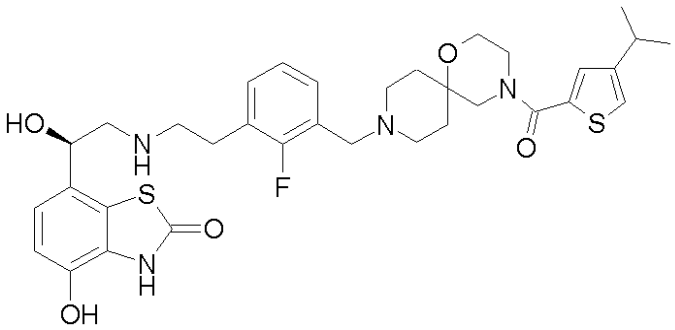
トリフルオロ酢酸(０．０３１mL)を、(９－(２－フルオロ－３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(２－(ペンタン－３－イル)チアゾール－４－イル)メタノン(実施例７１、工程ｅ)(０．２ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０．２５ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０．０２３mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０．１３ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０．０３８ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４．５：５：０.５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：１０－３５％アセトニトリルの０．２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０．１７ｇ。
m/z 698 $(M+H)^+$ (APCI)
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 11.26 (s, 1H), 8.01-7.83 (m, 1H), 7.56-7.38 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 1H), 7.01-6.89 (m, 1H), 6.83-6.71 (m, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.38-4.23 (m, 2H), 3.78-3.57 (m, 6H), 3.33-2.86 (m, 11H), 2.10-1.97 (m, 2H),

1.87-1.61 (m, 6H), 0.91-0.76 (m, 6H)。５個の交換可能なプロトン観察されず。
【手続補正４５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０５１３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０５１３】
ｆ）（Ｒ)－７－(２－(２－フルオロ－３－((４－(２－イソブチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート
【化４４１】



トリフルオロ酢酸(０.０３１mL)を、(９－(２－フルオロ－３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(２－イソブチルチアゾール－４－イル)メタノン(実施例７２、工程ｅ)(０.１９ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０.２５ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０.０２３mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０.１３ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０.０３８ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４.５：５：０.５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：１０－３５％アセトニトリルの０.２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０.１０ｇ。
m/z 684 $(M+H)^+$ (APCI)
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 11.39-11.19 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.25 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.92 (dd, J=8.5, 4.9 Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 2H), 3.72-3.59 (m, 6H), 3.28-3.01 (m, 10H), 2.88 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.11-1.95 (m, 3H), 1.84-1.69 (m, 2H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 6H)。５個の交換可能なプロトン観察されず。
【手続補正４６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０５１９
【補正方法】変更

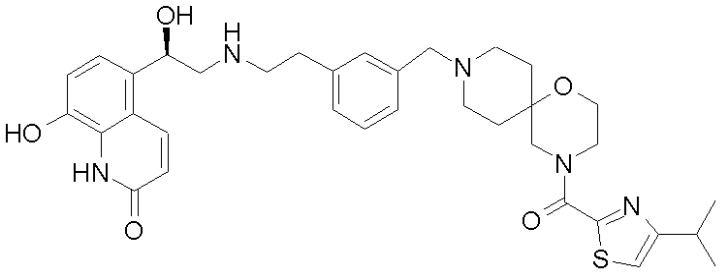
【補正の内容】
【０５１９】
ｄ）（Ｒ）－７－(２－(２－フルオロ－３－((４－(４－イソプロピルチオフェン－２－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート
【化４４９】



トリフルオロ酢酸(０.０３１mL)を、(９－(２－フルオロ－３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(４－イソプロピルチオフェン－２－イル)メタノン(実施例７４、工程ｃ)(０.１８ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０.２５ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０.０２３mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０.１３ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０.０２５ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４.５：５：０.５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：１０－４０％アセトニトリルの０.２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０.１３ｇ。
m/z 669 $(M+H)^+$ (APCI)
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 11.26 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.93 (dd, J=8.3, 4.7 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 2H), 3.73-3.62 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.26-3.03 (m, 10H), 2.94 (septet, J=7 Hz, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.21 (d, J=6.9 Hz, 6H)。５個の交換可能なプロトン観察されず。
【手続補正４７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０５２６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０５２６】
実施例７６

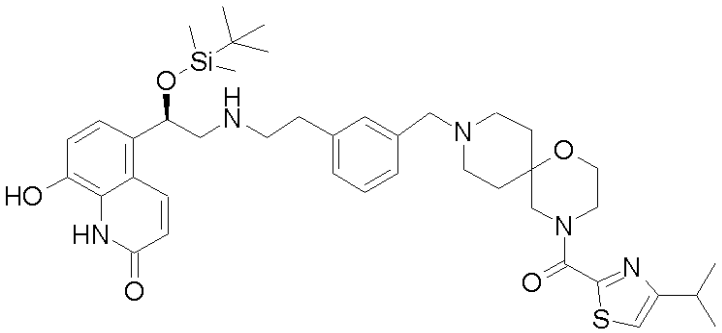
(Ｒ)－８－ヒドロキシ－５－(１－ヒドロキシ－２－(３－((４－(４－イソプロピルチアゾール－２－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)エチル)キノリン－２(１Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化４５７】



ａ) (Ｒ)－５－(１－(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)－２－(３－((４－(４－イソプロピルチアゾール－２－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)エチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン

【化４５８】



(９－(３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(４－イソプロピルチアゾール－２－イル)メタノン(実施例６６、工程ｃ)(０.１９５ｇ)のＤＣＭ(２０mL)溶液を、トリフルオロ酢酸(０.０３４ml)、続いてデスマーチンペルヨージナン(０.２４２ｇ)で処理し、得られた混合物を２０℃で４０分間撹拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(２０mL)および飽和重炭酸ナトリウム溶液(２０mL)および酢酸エチル(３０mL)で処理し、５分間激しく撹拌した。混合物を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。酢酸(０.０２５ml)をこの溶液に添加し、次いで溶媒を減圧下除去した。残留物をメタノール(３mL)に溶解し、(Ｒ)－５－(２－アミノ－１－(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン(ＷＯ２００４１０６３３３)(１９１mg)のメタノール(１５mL)溶液に添加した。混合物を０℃に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(０.１４０ｇ)を一度に添加した。反応混合物を２０℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、残留物を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去した。粗生成物を溶媒として９％メタノールのジクロロメタン溶液と１％‘８８０’水性アンモニアを使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーによって精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０.１３３ｇ。

m/z 760 $(M+H)^+$ (APCI)

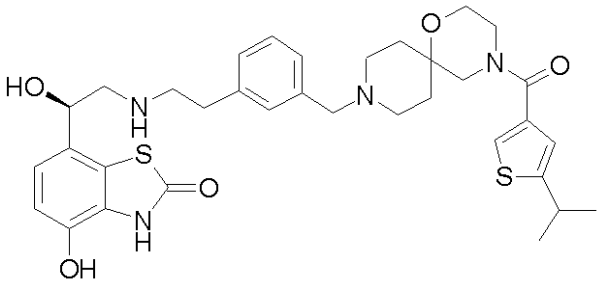
【手続補正４８】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０５６０

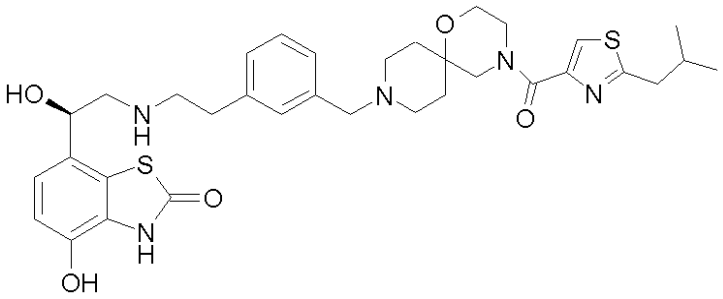
【補正方法】変更

【補正の内容】
【０５６０】
ｃ）（Ｒ）－４－ヒドロキシ－７－(１－ヒドロキシ－２－(３－((４－(５－イソプロピルチオフェン－３－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)エチル)ベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート
【化４９８】



トリフルオロ酢酸(０.０３５mL)を、(９－(３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(５－イソプロピルチオフェン－３－イル)メタノン(実施例８２、工程ｂ)(０.２ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０.２９ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０.０２６mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０.１４ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０.０４３ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４.５：５：０.５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：１０－４０％アセトニトリルの０.２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０.０７ｇ。
m/z 651 $(M+H)^+$ (APCI)
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 7.50-7.32 (m, 5H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.59-3.34 (m, 4H), 3.29-2.97 (m, 11H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.7 Hz, 6H)。６個の交換可能なプロトン観察されず。
【手続補正４９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０５６３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０５６３】
ｂ）（Ｒ）－４－ヒドロキシ－７－(１－ヒドロキシ－２－(３－((４－(２－イソブチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)エチル)ベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

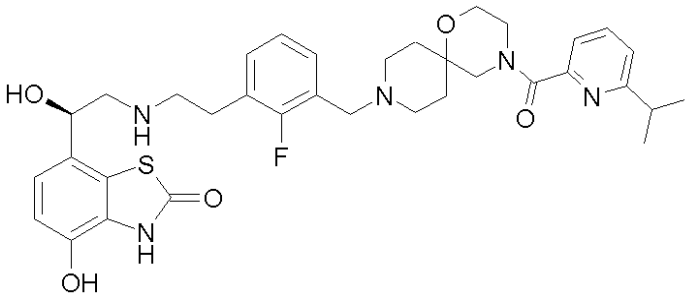
【化５０２】



トリフルオロ酢酸(０．０３２mL)を、(９－(３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(２－イソブチルチアゾール－４－イル)メタノン(実施例８４、工程ａ)(０．１９ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０．２６ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０．０２４mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０．１１ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０．０４ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４．５：５：０．５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：１０－３５％アセトニトリルの０．２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０．１ｇ。
m/z 666 $(M+H)^+$ (APCI)
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 11.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.92 (dd, J=7.9, 5.1 Hz, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 6H), 3.28-2.96 (m, 10H), 2.88 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.11-1.95 (m, 3H), 1.84-1.64 (m, 2H), 0.95 (d, J=6.7 Hz, 6H)。５個の交換可能なプロトン観察されず。

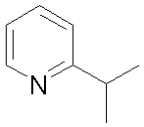
【手続補正５０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０５６４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０５６４】
実施例８５
(Ｒ)－７－(２－(２－フルオロ－３－((４－(６－イソプロピルピコリノイル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化５０３】



ａ）　２－イソプロピルピリジン

【化５０４】



ブチルリチウム(ヘキサン中１．６Ｍ、５０mL)の溶液を、２０分間にわたり、２－エチルピリジン(９．３４mL)のテトラヒドロフラン(５０mL)溶液に－７０℃で滴下した。混合物を２時間撹拌し、次いでヨウ化メチル(５mL)を１５分間にわたり滴下した。得られたオレンジ色スラリーをＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をジエチルエーテル(１００mL)で希釈した。有機層を水(２×１００mL)および塩水(１００mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を黄色油状物として得た。収量９．１ｇ。

m/z 122 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56-8.52 (m, 1H), 7.60 (td, J=7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.09 (ddd, J=7.4, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 3.06 (septet, J=6.9 Hz, 1H), 1.31 (d, J=6.9 Hz, 6H)。

【手続補正５１】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０５６９

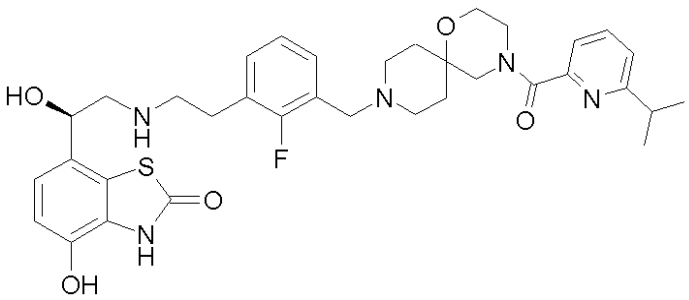
【補正方法】変更

【補正の内容】

【０５６９】

ｆ）　(Ｒ)－７－(２－(２－フルオロ－３－((４－(６－イソプロピルピコリノイル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化５０９】



ＴＦＡ(０．０３４mL)を、(９－(２－フルオロ－３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(６－イソプロピルピリジン－２－イル)メタノン(実施例８５、工程ｅ)(０．２ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０．２８ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナト

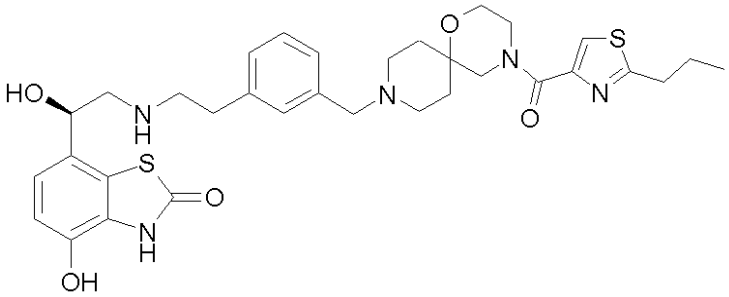
リウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０.０２５mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０.１２ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０.０４ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４.５：５：０.５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：１０－３５％アセトニトリルの０.２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０.０５７ｇ。

m/z 664 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 11.27 (s, 1H), 7.81 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.54-7.21 (m, 5H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.97-4.82 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 3.77-3.47 (m, 6H), 3.29-2.99 (m, 11H), 2.11-1.62 (m, 4H), 1.24 (d, J=6.9 Hz, 6H)。５個の交換可能なプロトン観察されず。

【手続補正５２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０５７７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０５７７】
ｅ)　(Ｒ)－４－ヒドロキシ－７－(１－ヒドロキシ－２－(３－((４－(２－プロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチルアミノ)エチル)ベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化５１９】



ＴＦＡ(０.０２３mL)を、(９－(３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(２－プロピルチアゾール－４－イル)メタノン(実施例８７、工程ｄ)(０.１３ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０.１９ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０.０１７mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、

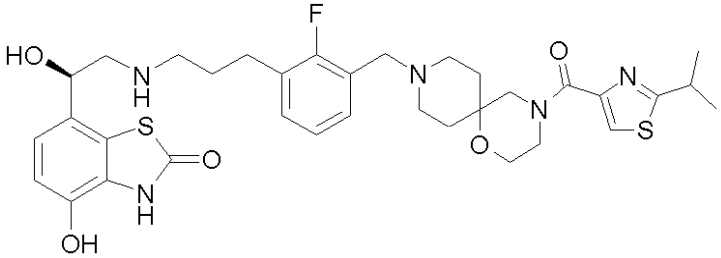
工程ｄ)(０.０７７ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０.０２８ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４.５：５：０.５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：１０－３５％アセトニトリルの０.２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０.０９ｇ。

m/z 652 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 11.29 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 4H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 2H), 3.76-3.62 (m, 6H), 3.30-2.94 (m, 12H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.01-0.92 (m, 3H)。５個の交換可能なプロトン観察されず。

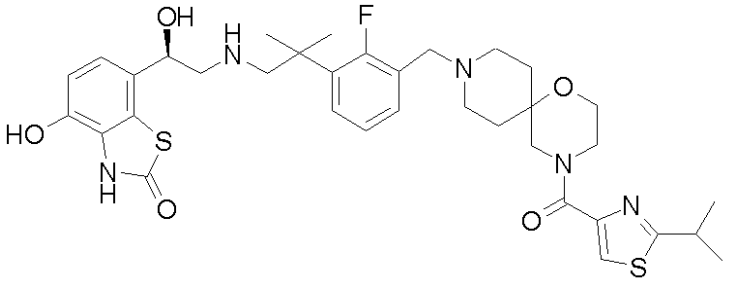
【手続補正５３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０５８２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０５８２】
ｅ)　(Ｒ)－７－(２－(３－(２－フルオロ－３－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェニル)プロピルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化５２５】

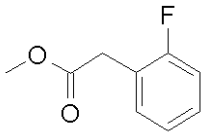


トリフルオロ酢酸(０.０３２mL)を、(９－(２－フルオロ－３－(３－ヒドロキシプロピル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(２－イソプロピルチアゾール－４－イル)メタノン(実施例８８、工程ｄ)(０.２ｇ)のＤＣＭ(５mL)溶液に、０℃で添加した。混合物を５分間撹拌し、次いでデスマーチンペルヨージナン(０.２７ｇ)を添加した。得られた黄色溶液をＲＴに温め、１時間撹拌した。混合物の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(５mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(５mL)および酢酸エチル(２０mL)を次いで添加し、得られた混合物を１０分間激しく撹拌した。水性相を分離し、酢酸エチル(２０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、数滴の硫酸で酸性化し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をメタノール(５mL)に溶解し、酢酸(０.０２４mL)および(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンヒドロクロライド(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０.１１ｇ)を次いで添加し、混合物を５分間撹拌し、その後氷浴で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０.０４０ｇ)を次いで添加し、混合物をＲＴに温め、一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。９４.５：５：０.５から８９：１０：１　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。さらに分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：１０－３５％アセトニトリルの０.２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た

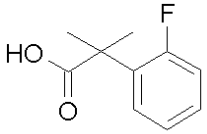
。収量０．１４ｇ。
m/z 684 $(M+H)^+$ (APCI)
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 11.25 (s, 1H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.52-7.35 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 1H), 6.82-6.70 (m, 1H), 4.96-4.84 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 2H), 3.77-3.58 (m, 6H), 3.34-2.94 (m, 9H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 6H)および５個の交換可能物、観察されず
【手続補正５４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０５９２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０５９２】
実施例９０
(Ｒ)－７－(２－(２－(２－フルオロ－３－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェニル)－２－メチルプロピルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート
【化５３６】



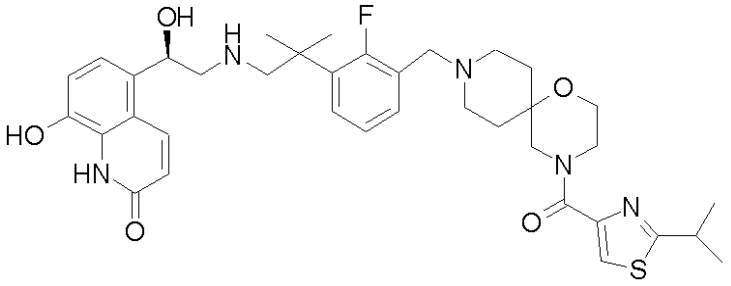
ａ)　メチル２－(２－フルオロフェニル)アセテート
【化５３７】



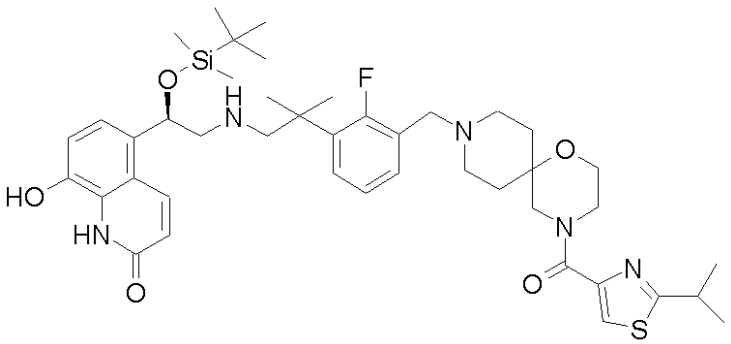
２－(２－フルオロフェニル)酢酸(９．６ｇ)のメタノール(２００mL)溶液をトリメチルシリルクロライド(１０mL)で処理し、混合物を２時間加熱還流した。溶媒を減圧下除去し、残留物を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去して、副題化合物を得た。収量９．７ｇ。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.23 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 2H)。
【手続補正５５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０５９４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０５９４】
ｃ)　２－(２－フルオロフェニル)－２－メチルプロパン酸
【化５３９】



水酸化ナトリウム(１ｇ)の水(５０mL)を、メチル２－(２－フルオロフェニル)－２－メチルプロパノエート(実施例９０、工程ｂ)(２．６ｇ)のメタノール(５０mL)およびＴＨＦ(５０mL)溶液に添加した。反応混合物を４０℃で４０時間加熱した。有機物を減圧下除去し、残った水性溶液を酢酸エチルで洗浄した。水性層を冷却し、濃ＨＣｌの添加により酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を塩水で洗浄し、その後硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去して、副題化合物を得た。収量１．５ｇ。
m/z 181 $(M-H)^-$(APCI)
【手続補正５６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６０２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６０２】
実施例９２
(Ｒ)－５－(２－(２－(２－フルオロ－３－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェニル)－２－メチルプロピルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート
【化５４８】



ａ) (Ｒ)－５－(１－(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)－２－(２－(２－フルオロ－３－((４－(２－イソプロピルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェニル)－２－メチルプロピルアミノ)エチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン
【化５４９】



(９－(２－フルオロ－３－(１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(２－イソプロピルチアゾール－４－イル)メタノン(実施例９０、工程ｇ)(０．２１ｇ)のＤＣＭ(２０mL)溶液をトリフルオロ酢酸(０．０３３mL)、続いてデスマーチンペルヨージナン(０．２３６ｇ)で処理し、得られた混合物を２０℃で４０分間撹拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(２０mL)および飽和重炭酸ナトリウム溶液(２０mL)および酢酸エチル(３０mL)で処理し、５分間激しく撹拌した。混合物を酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。酢酸(０．０２

５ml)をこの溶液に添加し、次いで溶媒を減圧下除去した。残留物をメタノール(３mL)に溶解し、(Ｒ)－５－(２－アミノ－１－(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン(ＷＯ２００４１０６３３３)(０.１８６ｇ)のメタノール(１５mL)溶液に添加した。混合物を０℃に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(０.１３６ｇ)を一度に添加した。反応混合物を２０℃で３時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、残留物を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去した。粗生成物を溶媒として９％メタノールのジクロロメタン溶液と１％‘８８０’水性アンモニアを使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーによって精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０.２８ｇ。

m/z 806 $(M+H)^+$ (APCI)

【手続補正５７】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０６０６

【補正方法】変更

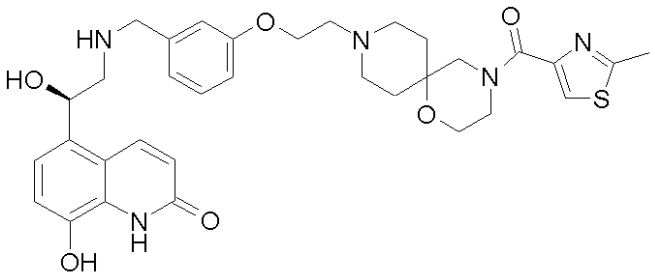
【補正の内容】

【０６０６】

実施例９４

(Ｒ)－８－ヒドロキシ－５－(１－ヒドロキシ－２－(３－(２－(４－(２－メチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)エトキシ)ベンジルアミノ)エチル)キノリン－２(１Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化５５４】



３－(２－(４－(２－メチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)エトキシ)ベンズアルデヒド(実施例１０、工程ｂ)(０.２４ｇ)を、(Ｒ)－５－(２－アミノ－１－(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン(ＷＯ２００４１０６３３３)(０.１８７ｇ)および酢酸(０.０３２mL)のメタノール(２mL)中の混合物に添加した。混合物を３０分間撹拌し、次いで氷浴中で冷却した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(０.１７８ｇ)を次いで添加し、混合物を２時間撹拌し、真空で濃縮した。残留物を酢酸エチル(５０mL)およびｐＨ７.２緩衝液(５０mL)に分配した。水性物を分離し、酢酸エチル(２×５０mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(２０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。９５：５：０.５から９２：８：０.８　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、テトラヒドロフラン(５mL)に溶解した。トリエチルアミントリヒドロフルオライド(０.０９１mL)を添加し、混合物を一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させ、残留物をアセトニトリルおよび水の混合物(１：１、５mL)に溶解した。分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：５－５０％アセトニトリルの０.２％水性ＴＦＡ溶液)により精製した。生成物含有フラクションを合わせた真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０.１５ｇ。

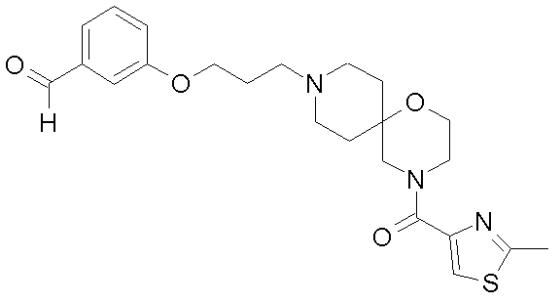
m/z 634 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 8.09 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.37 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.20-6.94 (m, 5H), 6.50 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=8.2, 4.5 Hz, 1H), 4.37 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.30-4.16 (m, 2H), 3.76-3.62 (m, 6H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 2H)。６個の交換可能なプロトン観察されず。

【手続補正５８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６０８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６０８】

ｂ） ３－(３－(４－(２－メチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)プロポキシ)ベンズアルデヒド

【化５５７】



３－(３－ホルミルフェノキシ)プロピルメタンスルホネート(実施例９５、工程ａ)(０.２０９ｇ)および(２－メチルチアゾール－４－イル)(１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)メタノントリフルオロアセテート(実施例４、工程ｈ)(０.３２ｇ)およびトリエチルアミン(０.２８２mL)のアセトニトリル(１０mL)溶液を６５℃で１８時間加熱した。溶媒を減圧下、留去し、残留物を酢酸エチルおよび塩水に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。粗生成物を２％メタノールおよび１％トリエチルアミンのジクロロメタン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０.１５７ｇ。

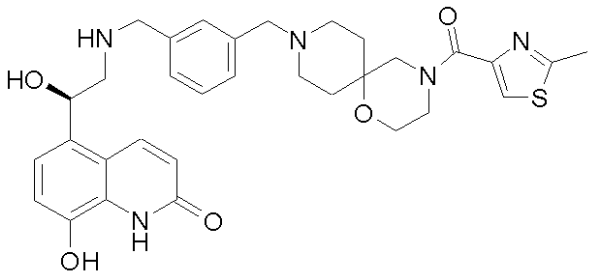
m/z 444 $(M+H)^+$ (APCI)

【手続補正５９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６１１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６１１】

実施例９６

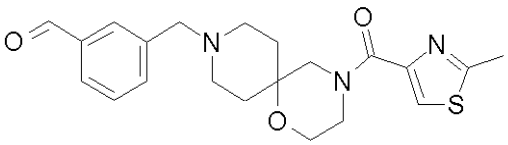
(Ｒ)－８－ヒドロキシ－５－(１－ヒドロキシ－２－(３－((４－(２－メチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)ベンジルアミノ)エチル)キノリン－２(１Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化５６０】



ａ）　３－((４－(２－メチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)ベンズアルデヒド

【化５６１】



(２－メチルチアゾール－４－イル)(１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)メタノントリフルオロアセテート(実施例４、工程ｈ)(０.４０８ｇ)、３－(ブロモメチル)ベンズアルデヒド(０.２０５ｇ)およびトリエチルアミン(０.３６mL)のアセトニトリル(１０mL)溶液を室温で一夜撹拌した。溶液を真空で濃縮し、残留物を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウムに分配した。有機相を２回水、１回塩水で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、５％メタノールのジクロロメタン溶液で溶出するシリカフラッシュクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を黄色ガム状物として得た。収量０.３２５ｇ。

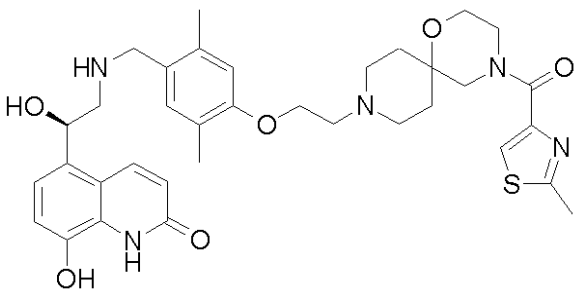
^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 10.01 (s, 1H), 7.85 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.4 Hz, 1H), 3.71-3.46 (m, 8H), 2.68 (s, 3H), 2.44-2.29 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 2H)。

【手続補正６０】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６１４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６１４】

実施例９７

(Ｒ)－５－(２－(２,５－ジメチル－４－(２－(４－(２－メチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)エトキシ)ベンジルアミノ)－１－ヒドロキシエチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オンジトリフルオロアセテート

【化５６４】



２,５－ジメチル－４－(２－(４－(２－メチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)エトキシ)ベンズアルデヒド(実

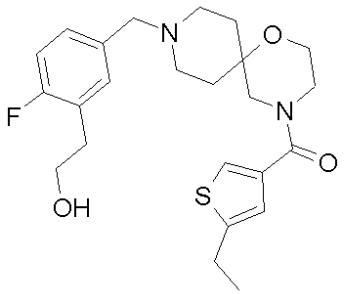
施例１８、工程ｆ)(０.０８ｇ)を、(Ｒ)－５－(２－アミノ－１－(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)－８－ヒドロキシキノリン－２(１Ｈ)－オン(ＷＯ２００４１０６３３３)(０.０８８ｇ)および酢酸(０.０１０mL)のメタノール(２mL)中の混合物に添加した。混合物を３０分間撹拌し、次いで氷浴中で冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０.０１６ｇ)を次いで添加し、混合物を２時間撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を９５：５：０.５から９２：８：０.８　ＤＣＭ：メタノール：‘８８０’水性アンモニア勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させた。残留物をテトラヒドロフラン(５mL)に再溶解し、トリエチルアミントリヒドロフルオライド(０.０２８mL)を添加し、混合物を一夜撹拌した。溶媒を真空で蒸発させた。分取ＨＰＬＣ(Sunfire^{TM}、勾配：５－５０％アセトニトリルの０.２％水性ＴＦＡ溶液)により精製した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０.０７ｇ。

m/z 662 $(M+H)^+$ (APCI)

^{1}H NMR (400 MHz, D_6-DMSO, 90℃) δ 8.12 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.51 (d, J=9.7 Hz, 1H), 5.38 (dd, J=8.2, 4.6 Hz, 1H), 4.35 (t, J=4.9 Hz, 2H), 4.25-4.13 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 6H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H)。６個の交換可能なプロトン観察されず。

【手続補正６１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６１８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６１８】
ｂ)　(５－エチルチオフェン－３－イル)(９－(４－フルオロ－３－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)メタノン

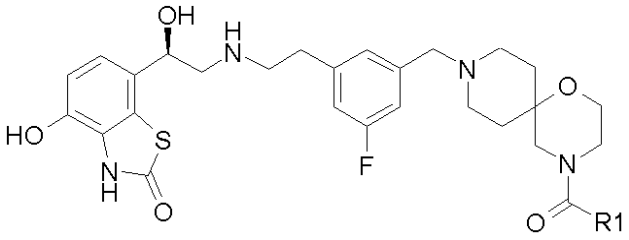
【化５７０】



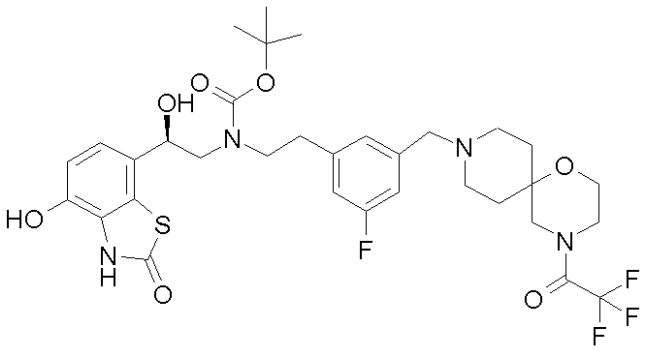
２－(５－(ブロモメチル)－２－フルオロフェニル)エタノール(実施例４７、工程ａ)(０.１７１ｇ)を、(５－エチルチオフェン－３－イル)(１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)メタノントリフルオロアセテート(実施例９９、工程ａ)(０.３ｇ)およびトリエチルアミン(０.４１０ml)のアセトニトリル(１５mL)溶液に添加し、混合物を２０℃で２時間撹拌した。溶媒を減圧下蒸発させ、残留物を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。粗生成物を、溶媒として１％トリエチルアミンおよび２％メタノールのジクロロメタン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０.２ｇ。

【手続補正６２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０６７８

【補正方法】変更
【補正の内容】
【０６７８】
実施例１１６－１８２
【化６４５】

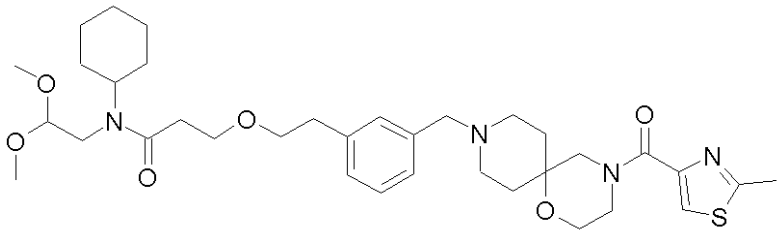


ａ）（Ｒ)－ｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－５－((４－(２,２,２－トリフルオロアセチル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネチル(２－ヒドロキシ－２－(４－ヒドロキシ－２－オキソ－２,３－ジヒドロベンゾ[ｄ]チアゾール－７－イル)エチル)カルバメート
【化６４６】

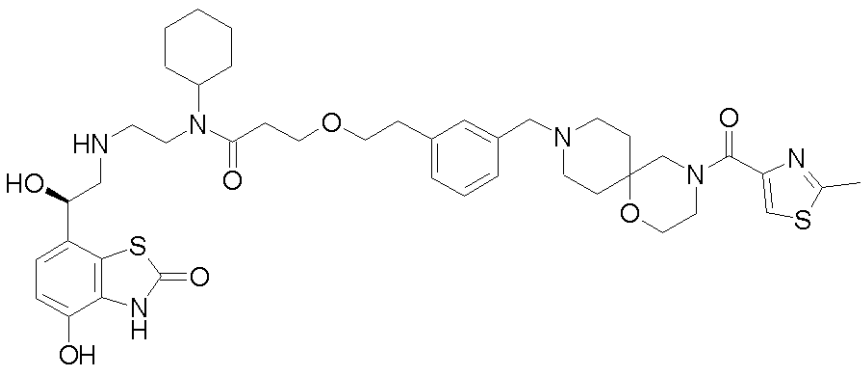


２,２,２－トリフルオロ－１－(９－(３－フルオロ－５－(２－ヒドロキシエチル)ベンジル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)エタノン(実施例４１、工程ｃ)(０．８ｇ)のジクロロメタン(５０mL)溶液を、２０℃で、トリフルオロ酢酸(０．１５２mL)、続いてデスマーチンペルヨージナン(１．０９１ｇ)で処理し、得られた混合物を２０℃で４０分間撹拌する。反応混合物を飽和水性チオ硫酸ナトリウム(２０mL)、飽和水性重炭酸ナトリウム(２０mL)および酢酸エチル(３０mL)で処理し、５分間激しく撹拌した。混合物を酢酸エチル(ｘ２)で抽出し、合わせた有機物を水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去した。残留物をメタノール(３mL)に溶解し、(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オン、ＨＣｌ(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０．７８０ｇ)のメタノール(２０mL)溶液に酢酸(０．１１３mL)と共に添加した。この混合物をナトリウムシアノボロハイドライド(０．１８６ｇ)で処理し、２時間２０℃で撹拌した。トリエチルアミン(０．６９mL)、続いてジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート(０．６８９mL)を添加し、２時間２０℃で撹拌を続けた。溶媒を減圧下除去し、残留物を酢酸エチルおよび塩水に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下除去した。粗生成物を１０％メタノールのジクロロメタン溶液と１％濃水性アンモニアで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を得た。収量０．７ｇ。
m/z 713.3 $(M+H)^+$
【手続補正６３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０７６２
【補正方法】変更

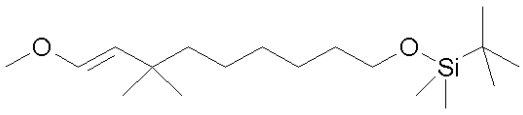
【補正の内容】
【０７６２】
ｃ）　Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－(２,２－ジメトキシエチル)－３－(３－((４－(２－メチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネトキシ)プロパンアミド
【化７２８】



３－(３－((４－(２－メチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネトキシ)プロパン酸(実施例２７７、工程ｂ)をＤＭＦ(１０mL)に溶解し、Ｎ－(２,２－ジメトキシエチル)シクロヘキサンアミン(ＷＯ２００８０７５０２５)(０．９３ｇ)、トリエチルアミン(２．８８mL)およびＴ３Ｐ(３．９５mL)を添加した。反応を一夜撹拌し、水(１００mL)および酢酸エチル(１００mL)に分配した。層を分離し、水性物を酢酸エチル(２×１００mL)で抽出した。合わせた有機物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(１００mL)、塩水(１００mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を４７．５：４７．５：５　酢酸エチル：ｉ－ヘキサン：トリエチルアミンから９５：５　酢酸エチル：トリエチルアミン勾配で溶出するフラッシュシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を無色油状物として得た。収量０．９ｇ。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90℃) δ 7.85 (s, 1H), 7.26-7.05 (m, 4H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 11H), 3.43 (s, 2H), 3.33-3.22 (m, 8H), 2.77 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.56 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.63-1.42 (m, 6H), 1.33-1.19 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 2H)。
【手続補正６４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０７６４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０７６４】
ｅ）　(Ｒ)－Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－(２－(２－ヒドロキシ－２－(４－ヒドロキシ－２－オキソ－２,３－ジヒドロベンゾ[ｄ]チアゾール－７－イル)エチルアミノ)エチル)－３－(３－((４－(２－メチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネトキシ)プロパンアミドジトリフルオロアセテート
【化７３０】



Ｎ－シクロヘキシル－３－(３－((４－(２－メチルチアゾール－４－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)メチル)フェネトキシ)－Ｎ－(２－オキソエチル)プロパンアミド(実施例２７７、工程ｄ)(０.１２２ｇ)のメタノール(３mL)溶液を、(Ｒ)－７－(２－アミノ－１－ヒドロキシエチル)－４－ヒドロキシベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オン、ＨＣｌ(ＷＯ２００７０２７１３４、実施例１、工程ｄ)(０.０７９ｇ)および酢酸(０.０１１mL)中の混合物に添加した。得られた混合物を５分間撹拌し、次いで０℃に冷却した。ナトリウムシアノボロハイドライド(０.０１９ｇ)を次いで添加し、混合物を環境温度に温め、２時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を９５：５：０.５から８９：１０：１　ＤＣＭ：ＭｅＯＨ：８８０水性アンモニアで溶出するフラッシュシリカカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させ、ＨＰＬＣ(Sunfire、勾配：５－４０％アセトニトリルの０.２％水性ＴＦＡ溶液)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させ、ジエチルエーテルでトリチュレートして、表題化合物を白色固体として得た。収量０.０８５ｇ。
m/z 821 $(M+H)^+$ (MultiMode＋)
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, 90℃) δ 11.26 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.41-7.28 (m, 4H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.89 (dd, J=8.7, 4.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.74-3.43 (m, 13H), 3.29-2.98 (m, 8H), 2.83 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.71-2.56 (m, 5H), 1.98-1.01 (m, 14H)。５個の交換可能物、観察されず。
【手続補正６５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０７７３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０７７３】
ｃ)　(Ｅ)－ｔｅｒｔ－ブチル(９－メトキシ－７,７－ジメチルノン－８－エニルオキシ)ジメチルシランおよび(Ｚ)－ｔｅｒｔ－ブチル(９－メトキシ－７,７－ジメチルノン－８－エニルオキシ)ジメチルシランの混合物
【化７４１】



塩化オキサリル(５.９mL)を、－７０℃で、ジメチルスルホキシド(４.９８mL)の乾燥ジクロロメタン(６０mL)溶液に添加し、混合物を１時間撹拌した。ジクロロメタン(２０mL)に溶解した８－(ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ)－２,２－ジメチルオクタン－１－オール(実施例２７９、工程ｂ)(１０.１１ｇ)を滴下し、混合物を１時間撹拌した。トリエチルアミン(１９.４mL)を次いで添加し、撹拌を１時間続けた。冷却浴を除き、混合物を室温に温め、この時点でＤＣＭ(１５mL)を添加した。１Ｎ　ＨＣｌを滴下して、反応混合物に存在する塩を溶解させ、層を分離した。水性層をＤＣＭ(２×２５０mL)で抽出し、次いで合わせた有機層を飽和水性炭酸ナトリウム(２５０mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、オレンジ色液体を得た。残留物を溶離剤としてジエチルエーテルを使用するシリカの短プラグを通して濾過し、８－(ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ)－２,２－ジメチル－オクタナールを黄色液体として得て、それをさらに精製せずに使用した。

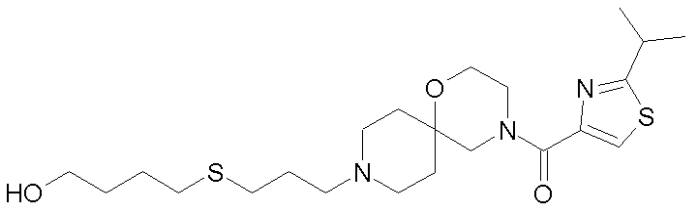
カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(１５.３ｇ)および(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド(４８ｇ)の乾燥ＴＨＦ(３５０mL)を０℃に冷却し、３０分間撹拌した。８－(ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ)－２,２－ジメチル－オクタナール(１０.０３ｇ)を乾燥ＴＨＦ(１５０mL)に溶解し、反応混合物に添加し、それを、次いで０℃で１時間撹拌した。混合物を室温に温め、３０分間撹拌し、その後飽和重炭酸ナトリウム溶液(３００mL)を添加し、続いてジエチルエーテル(３×３００mL)で抽出した。合

わせた有機層を塩水(３００mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下蒸発させて、粗生成物を得た。

シクロヘキサン(３００mL)を添加し、混合物を５分間撹拌した。溶媒を傾捨し、この工程を繰り返した。シクロヘキサン層の蒸発により黄色液体を得て、幾分白色固体が存在した。固体を濾過により除去し、次いで濾液を０－４０％酢酸エチルのシクロヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。さらに物質(３．２ｇ)をアセトン(５０mL)に溶解し、ヨウ化ナトリウム(３．０５ｇ)、続いてMerrifield樹脂(６．４ｇ)で処理し、混合物を週末中撹拌して精製した。樹脂を濾過し、アセトン(１００mL)、ＤＣＭ(５０mL)およびメタノール(５０mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、ＤＣＭ(２００mL)に取り込み、水(２×６０mL)で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下蒸発させて、副題生成物を薄黄色液体として、およびｃｉｓ／ｔｒａｎｓ異性体混合物として得た。収量２．６ｇ。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.16 (d, J=12.9 Hz, 0.6H);5.69 (d, J=7.0 Hz, 0.4H);4.73 (d, J=12.9 Hz, 0.6H);4.09 (d, J=7.0 Hz, 0.4H);3.61-3.56 (m, 2H);3.53-3.47 (m, 3H);1.56-1.45 (m, 2H);1.38-1.16 (m, 8H);1.05 (d, J=10.1 Hz, 3H);0.97 (s, 3H);0.92-0.86 (m, 9H);0.06-0.02 (m, 6H)。

【手続補正６６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０７８３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０７８３】
ｂ）（９－(３－(４－ヒドロキシブチルチオ)プロピル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)(２－イソプロピルチアゾール－４－イル)メタノン
【化７５３】

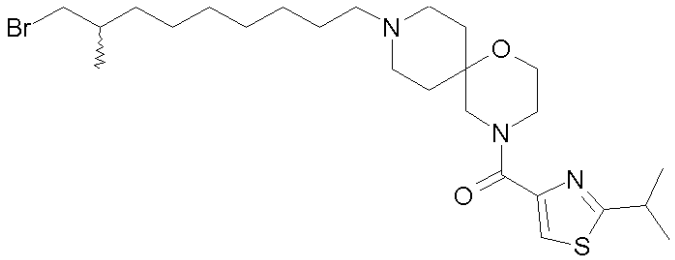


４－(２－(１,３－ジオキソラン－２－イル)エチルチオ)ブタン－１－オール(実施例２８１、工程ａ)(５００mg)を、水性ギ酸(６mL)の８０％溶液に溶解し、反応混合物を室温で週末中撹拌した。混合物を水(１０mL)で希釈し、エーテル(３×１０mL)で抽出し、次いで有機物を塩水(１０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、３－(４－ヒドロキシ－ブチルスルファニル)－プロピオンアルデヒドを油状物として得た。これを乾燥メタノールに溶解し、(２－イソプロピル－チアゾール－４－イル)－(１－オキサ－４,９－ジアザ－スピロ[５．５]ウンデカ－４－イル)－メタノントリフルオロアセテート(実施例２２、工程ｂ)(６０６mg)および３Åモレキュラー・シーブを添加した。酢酸(０．２mL)を添加し、混合物を５分間アルゴン下撹拌、その後０℃に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(６３３mg)を添加した。冷却浴を除き、反応混合物を室温で一夜撹拌した。混合物を濾過し、次いで直接ＳＣＸ－２カートリッジに載せ、メタノールで洗浄し、その後生成物を２Ｎアンモニアのメタノールで溶出した。さらに１０％メタノールのＤＣＭ溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を薄緑色油状物として得た。収量０．３７ｇ。

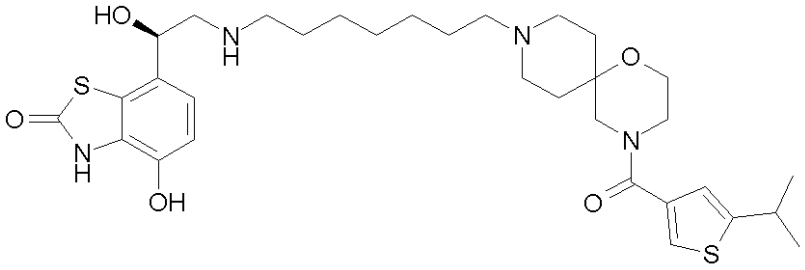
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (s, 1H);4.02-3.87 (m, 2H);3.80-3.73 (m, 3H);3.69-3.63 (m, 3H);3.39-3.23 (m, 5H);2.86-2.74 (m, 2H);2.67-2.59 (m, 2H);2.58-2.50 (m, 5H);1.96-1.81 (m, 4H);1.74-1.63 (m, 4H);1.41 (d, J=6.9 Hz, 6H)。

【手続補正６７】
【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０７８８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０７８８】
ｃ）（９－(９－ブロモ－８－メチルノニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(２－イソプロピルチアゾール－４－イル)メタノン
【化７５９】

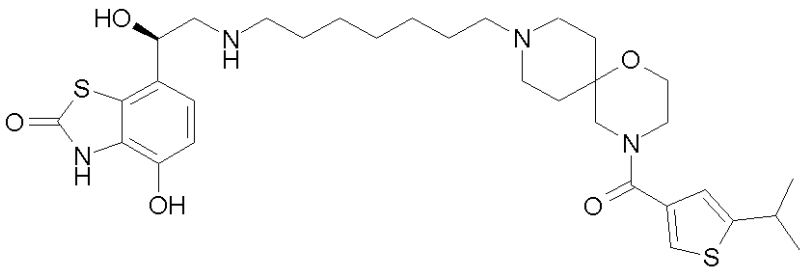


（９－(９－ヒドロキシ－８－メチルノニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(２－イソプロピルチアゾール－４－イル)メタノン(実施例２８３、工程ｂ)(１００mg)、四臭化炭素(１４３mg)およびイミダゾール(３０mg)をＤＣＭ(５mL)に溶解した。溶液を０℃に冷却し、トリフェニルホスフィン(８５mg)のＤＣＭ(１mL)溶液を滴下した。反応混合物をこの温度で１時間、次いで室温で２時間撹拌した。さらに四臭化炭素(１５０mg)を添加し、混合物を０℃に冷却し、トリフェニルホスフィン(１１４mg)のＤＣＭ(１mL)溶液を滴下した。室温で１時間撹拌し、次いで水を添加し、相を分離した。有機相を蒸発させ、生成物をＤＣＭ中０－１０％メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、副題化合物をオレンジ色ガム状物として得た。収量０.０８８ｇ。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 (s, 1H);4.03-3.91 (m, 2H);3.81-3.70 (m, 4H);3.43-3.313 (m, 4H);3.06-2.86 (m, 4H);2.49-2.34 (m, 2H);2.15-2.05 (m, 2H);1.98-1.86 (m, 2H);1.57-1.50 (m, 2H);1.47-1.39 (m, 6H);1.37-1.19 (m, 10H);1.00 (d, J=6.6 Hz, 3H)。
【手続補正６８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０７９０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０７９０】
実施例２８４
(Ｒ)－４－ヒドロキシ－７－(１－ヒドロキシ－２－(７－(４－(５－イソプロピルチオフェン－３－カルボニル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－９－イル)ヘプチルアミノ)エチル)ベンゾ[ｄ]チアゾール－２(３Ｈ)－オンホルメート
【化７６１】



ａ）（９－(７－ヒドロキシヘプチル)－１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５.５]ウンデカン－４－イル)(５－イソプロピルチオフェン－３－イル)メタノン

【化７６２】



７－ブロモ－１－ヘプタノール(３８０mg)のアセトニトリル(３．９mL)溶液を、(５－イソプロピルチオフェン－３－イル)(１－オキサ－４,９－ジアザスピロ[５．５]ウンデカン－４－イル)メタノン(実施例２７５、工程ｉ)(４００mg)およびトリエチルアミン(０．３６１mL)のアセトニトリル(８．６mL)溶液に添加した。得られた混合物を６０℃で１６時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をＤＣＭ(２５mL)に取り込み、塩水(２５mL)および水(２０mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。０から１０％メタノールのＤＣＭ溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を薄褐色固体として得た。収量０．３０５ｇ。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (s, 1H);6.84 (s, 1H);3.74-3.67 (m, 4H);3.63 (t, J=6.4 Hz, 2H);3.57-3.48 (m, 2H);3.35-3.10 (m, 2H);2.99-2.70 (m, 3H);2.28-1.98 (m, 4H);1.92-1.74 (m, 2H);1.67-1.47 (m, 4H);1.41-1.34 (m, 5H);1.34 (d, J=6.9 Hz, 6H);1.28-1.23 (m, 1H)＋１個の交換可能な観察されず。