

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5771237号  
(P5771237)

(45) 発行日 平成27年8月26日(2015.8.26)

(24) 登録日 平成27年7月3日(2015.7.3)

(51) Int.Cl.	F 1	
C07H 9/06 (2006.01)	C07H 9/06	C S P
A61K 31/7042 (2006.01)	A61K 31/7042	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	1 1 1
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	
A61P 37/08 (2006.01)	A61P 37/08	

請求項の数 26 外国語出願 (全 94 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-123917 (P2013-123917)
(22) 出願日	平成25年6月12日(2013.6.12)
(62) 分割の表示	特願2009-525881 (P2009-525881) の分割
原出願日	平成19年8月31日(2007.8.31)
(65) 公開番号	特開2013-213037 (P2013-213037A)
(43) 公開日	平成25年10月17日(2013.10.17)
審査請求日	平成25年7月12日(2013.7.12)
(31) 優先権主張番号	60/841,196
(32) 優先日	平成18年8月31日(2006.8.31)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/895,663
(32) 優先日	平成19年3月19日(2007.3.19)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	509059594 サイモン・フレーザー・ユニバーシティ S i m o n F r a s e r U n i v e r s i t y カナダ、ブイ5エイ・1エス6、ブリティッシュ・コロンビア、バーナビー、ユニバーシティ・ドライブ8888番、ストラントン2100
(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(74) 代理人	100084146 弁理士 山崎 宏
(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

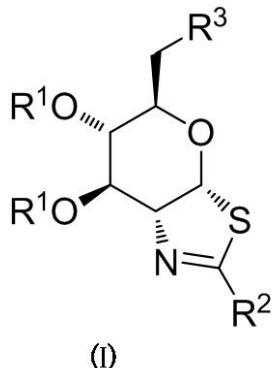
(54) 【発明の名称】選択的グリコシダーゼ阻害剤およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1) :

【化1】



10

[式中、

R<sup>1</sup>はそれぞれ独立してHまたはC(O)CH<sub>3</sub>であり；R<sup>2</sup>はNR<sup>4</sup><sub>2</sub>またはNR<sup>4</sup>OR<sup>4</sup>であり、ここで、R<sup>4</sup>はそれぞれ独立して、H、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、H以外のこれらの基は、F、OHおよびOC(O)CH<sub>3</sub>からなる群から選択される1個から置換可能な最大個数までの置換

20

基で置換されていてもよく；

$R^3$ はOHおよびOアシルからなる群から選択される；

ただし、それぞれの $R^1$ がHであって $R^3$ がOHである場合、 $R^2$ は $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_2CH_3$ および $NH(CH_2)_2CH_3$ を除くものであり；

また、それぞれの $R^1$ が $COCH_3$ であって $R^3$ が $OC(O)CH_3$ である場合、 $R^2$ は $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NH(CH_2)_2CH_3$ 、 $NHCH(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_2)_3CH_3$ および $NH$ (シクロヘキシル)を除くものである]で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項2】

$R^2$ が、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NH(CH_2)_2CH_3$ 、 $NH(CH_2)_3CH_3$ 、 $NHCH_2CH=CH_2$ 、 $NH$ シクロプロピル、 $NHCH_2CH_2F$ 、 $NHCH_2CHF_2$ 、 $NHCH_2CF_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)(CH_2CH_3)$ または $NHOCH_3$ である、請求項1の化合物またはその医薬上許容される塩。  
10

【請求項3】

化合物が

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-アミノ-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(メチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(エチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ブチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；  
20

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(アリルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(アリルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(シクロプロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(シクロプロピルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2-フルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；  
30

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-フルオロエチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2,2-ジフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2,2-ジフルオロエチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；  
40

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-アセトキシエチルアミノ)-5-(アセトキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(エチル(メチル)アミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(エチル(メチル)アミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(メトキシアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒド  
50

□-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；および  
(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒド

□-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール

からなる群から選択される化合物；またはその医薬上許容される塩である、請求項1の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項4】

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(メチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(プロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ブチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ジメチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(イソプロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；および

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(シクロヘキシルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート

を除くことを条件とする、請求項1の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項5】

R<sup>1</sup>がC(O)CH<sub>3</sub>である、請求項1の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項6】

0-グリコプロテイン2-アセトアミド-2-デオキシ- -D-グルコピラノシダーゼ(0-GlcNAcアーゼ)を選択的に阻害する、請求項1～5のいずれかの化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項7】

0-GlcNAcアーゼに選択的に結合する、請求項1～6のいずれかの化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項8】

2-アセトアミド-2-デオキシ- -D-グルコピラノシド(0-GlcNAc)の切断を選択的に阻害する、請求項1～7のいずれかの化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項9】

0-GlcNAcアーゼが哺乳類0-GlcNAcアーゼである、請求項6の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項10】

哺乳類 -ヘキソサミニダーゼを実質的に阻害しない、請求項1～9のいずれかの化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項11】

請求項1～10のいずれかの化合物または医薬上許容される塩を医薬上許容される担体と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項12】

必要とする対象において0-GlcNAcアーゼを選択的に阻害するための医薬であって、式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を含む医薬：

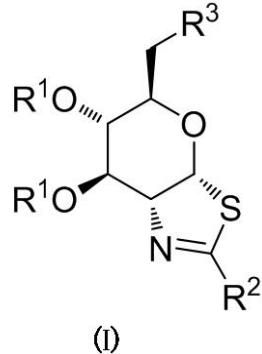
10

20

30

40

## 【化2】



10

[式中、

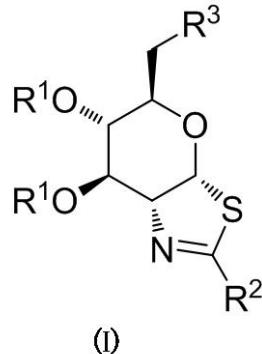
 $R^1$ はそれぞれ独立してHまたは $C(O)CH_3$ であり； $R^2$ は $NR^4_2$ または $NR^4OR^4$ であり、ここで、 $R^4$ はそれぞれ独立して、H、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、H以外のこれらの基は、F、OHおよび $OC(O)CH_3$ からなる群から選択される1個から置換可能な最大個数までの置換基で置換されていてもよく； $R^3$ はOHおよびOアシルからなる群から選択される]。

## 【請求項13】

20

必要とする対象においてO-GlcNAcレベルを上昇させるための医薬であって、式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を含む医薬：

## 【化3】



30

[式中、

 $R^1$ はそれぞれ独立してHまたは $C(O)CH_3$ であり； $R^2$ は $NR^4_2$ または $NR^4OR^4$ であり、ここで、 $R^4$ はそれぞれ独立して、H、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、H以外のこれらの基は、F、OHおよび $OC(O)CH_3$ からなる群から選択される1個から置換可能な最大個数までの置換基で置換されていてもよく；

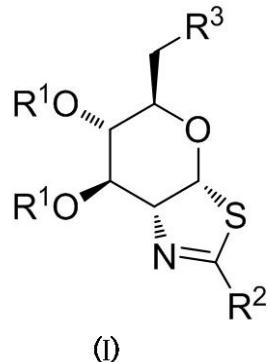
40

 $R^3$ はOHおよびOアシルからなる群から選択される]。

## 【請求項14】

必要とする対象において、神経変性疾患、タウオパチー、癌およびストレスを除く、O-GlcNAcアーゼにより変調される症状を処置するための医薬であって、式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を含む医薬：

## 【化4】



[式中、

$R^1$ はそれぞれ独立してHまたは $C(O)CH_3$ であり；  
 $R^2$ は $NR^4_2$ または $NR^4OR^4$ であり、ここで、 $R^4$ はそれぞれ独立して、H、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、H以外のこれらの基は、F、OHおよび $OC(O)CH_3$ からなる群から選択される1個から置換可能な最大個数までの置換基で置換されていてもよく；

$R^3$ はOHおよびOアシルからなる群から選択される]。

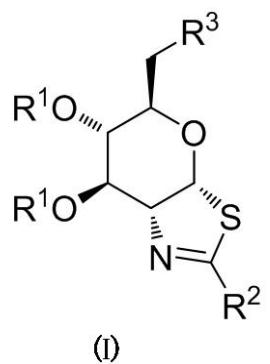
## 【請求項15】

症状が、炎症性疾患、アレルギー、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、アテロ-ム性動脈硬化症、間質性肺疾患(ILD)、特発性肺線維症、関節リウマチを伴うILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎、全身性アナフィラキシーまたは過敏性反応、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー、自己免疫疾患、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶反応、同種移植片拒絶反応、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾癬、T細胞媒介性乾癬、炎症性皮膚疾患、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、じん麻疹、血管炎、壊死性、皮膚性および過敏性血管炎、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、臓器移植拒絶反応、心臓移植拒絶反応、肺移植拒絶反応、肝臓移植拒絶反応、腎臓移植拒絶反応、臍臓移植拒絶反応、腎臓同種移植片、肺同種移植片、てんかん、痛み、卒中、神経保護からなる群から選択される1以上の症状である、請求項14の医薬。

## 【請求項16】

必要とする対象において神経変性疾患、タウオパチー、癌およびストレスからなる群から選択される症状を処置するための医薬であって、式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を含む医薬：

## 【化5】



[式中、

10

20

30

40

50

$R^1$ はそれぞれ独立してHまたは $C(O)CH_3$ であり；  
 $R^2$ は $NR^4_2$ または $NR^4OR^4$ であり、ここで、 $R^4$ はそれぞれ独立して、H、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、H以外のこれらの基は、F、OHおよび $OC(O)CH_3$ からなる群から選択される1個から置換可能な最大個数までの置換基で置換されていてもよく；

$R^3$ はOHおよびOアシルからなる群から選択される]。

【請求項17】

症状が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALSci)、嗜銀顆粒性認知症、Bluit病、大脳皮質基底核変異症(CBD)、拳闘家認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性英國型認知症、家族性デンマーク型認知症、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症(FTDP-17)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、ニアダループ人パーキンソニズム、ハラー・ホルデン・スパツツ病(脳の鉄沈着を伴う神経変性1型)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン・ピック病(C型)、淡蒼球・橋・黒質の変性、グアムのパーキンソン認知症複合、ピック病(PiD)、脳炎後パーキソニズム(PEP)、プリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、致死性家族性不眠症およびクールー病を含む)、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型認知症、ハンチントン病およびパーキンソン病からなる群から選択される1以上の症状である、請求項16の医薬。

10

【請求項18】

ストレスが心障害である、請求項16の医薬。

【請求項19】

心障害が、虚血；出血；血液量減少性ショック；心筋梗塞；心血管インターベンション処置；心臓バイパス術；線溶療法；血管形成術；およびステント留置からなる群から選択される1以上の障害である、請求項18の医薬。

【請求項20】

$R^2$ が、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NH(CH_2)_2CH_3$ 、 $NH(CH_2)_3CH_3$ 、 $NHCH_2CH=CH_2$ 、 $NH$ シクロプロピル、 $NHCH_2CH_2F$ 、 $NHCH_2CHF_2$ 、 $NHCH_2CF_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2OC(O)CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)(CH_2CH_3)$ または $NHOCH_3$ である、請求項12～19のいずれかの医薬。

30

【請求項21】

化合物が

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-アミノ-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(メチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(エチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(プロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ブチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(アリルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(アリルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(シクロプロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

40

50

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(シクロプロピルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2-フルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-フルオロエチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2,2-ジフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2,2-ジフルオロエチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-アセトキシエチルアミノ)-5-(アセトキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(エチル(メチル)アミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(エチル(メチル)アミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(メトキシアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；および

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(メチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(プロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ブチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ジメチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(イソプロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；および

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(シクロヘキシリルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート

からなる群から選択される化合物またはその医薬上許容される塩である、請求項12～19のいずれかの医薬。

#### 【請求項22】

投与により対象におけるO-GlcNAcレベルが増大する、請求項12～21のいずれかの医薬。

#### 【請求項23】

対象がヒトである、請求項12～22のいずれかの医薬。

#### 【請求項24】

医薬の調製における式(1)の化合物またはその医薬上許容される塩の使用(ただし、(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ジメチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(

10

20

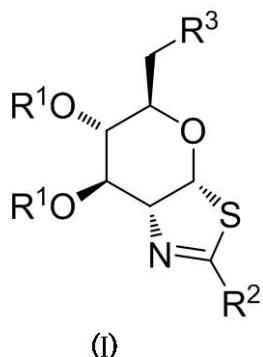
30

40

50

ジメチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオールを除く) :

【化6】



10

[式中、

$R^1$ はそれぞれ独立してHまたは $C(O)CH_3$ であり；

$R^2$ は $NR^4_2$ または $NR^4OR^4$ であり、ここで、 $R^4$ はそれぞれ独立して、H、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルケニル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、H以外のこれらの基は、F、OHおよび $OC(O)CH_3$ からなる群から選択される1個から置換可能な最大個数までの置換基で置換されていてもよく；

20

$R^3$ はOHおよびOアシルからなる群から選択されるである]。

【請求項25】

医薬が、O-GlcNAcアーゼを選択的に阻害するため、O-GlcNAcレベルを増加させるため、O-GlcNAcアーゼにより変調する症状を処置するため、神経変性疾患、タウオパチー、癌またはストレスを処置するためのものである、請求項24の使用。

【請求項26】

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(メチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(プロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

30

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ブチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(イソプロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート；および

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(シクロヘキシルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート

からなる群から選択される1つ以上の化合物またはその医薬上許容される塩を医薬上許容される担体と組み合わせて含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2006年8月31日出願の米国仮出願第60/841,196号および2007年3月19日出願の米国仮出願第60/895,663号の利益を主張する。これらの仮出願は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

技術分野

本出願はグリコシダーゼを選択的に阻害する化合物およびそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

50

核および細胞質の両方における広範な細胞タンパク質には、翻訳後修飾により单糖類2-アセトアミド-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド( $\beta$ -N-アセチルグルコサミン)がO-グリコシド結合を介して付加される<sup>1</sup>。この修飾は一般にO結合型N-アセチルグルコサミンまたはO-GlcNAcと称する。多くの核細胞質タンパク質の特異的セリンおよびスレオニン残基に対する $\beta$ -N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)の翻訳後結合に関する酵素はO-GlcNAcトランスフェラーゼ(OGTアーゼ)である<sup>2-5</sup>。O-GlcNAcアーゼ<sup>6,7</sup>として知られる第2の酵素はこの翻訳後修飾を除去してタンパク質を遊離させ、O-GlcNAc修飾はタンパク質の寿命期間中に数回起こる動的サイクルとなる<sup>8</sup>。

#### 【0004】

O-GlcNAc修飾タンパク質は広範な重要な細胞機能、例えば転写<sup>9-12</sup>、プロテアソーム分解<sup>13</sup>および細胞内シグナル伝達<sup>14</sup>などを調節する。O-GlcNAcは多くの構造タンパク質上にも見られる<sup>15-17</sup>。例えば、O-GlcNAcは、神経フィラメントタンパク質<sup>18,19</sup>、シナプシン<sup>6,20</sup>、シナプシン-特異的クラスリン集合タンパク質AP-3<sup>7</sup>およびアンキリンG<sup>14</sup>を含む多くの細胞骨格タンパク質上にも観察されている。O-GlcNAc修飾は脳において豊富に存在することが観察されている<sup>21,22</sup>。O-GlcNAc修飾は、アルツハイマー病(AD)および癌を含むいくつかの疾患の病因に明確にかかわるタンパク質上にも観察されている。

#### 【0005】

例えば、ADおよび多数の関連タウオパチー(ダウン症候群、ピック病、ニーマン・ピック病C型および筋萎縮性側索硬化症(ALS)など)は、部分的に、神経原線維変化(NFT)の発症によって特徴付けられることが確立されている。これらのNFTは対らせん状細線維(PHF)の凝集であり、細胞骨格タンパク質「タウ」の異常型から構成されている。通常、タウは神経細胞内にタンパク質および栄養素を分配するのに不可欠な微小管の重要な細胞内ネットワークを安定化する。しかしながら、AD患者において、タウは高リン酸化されており、その正常な機能が妨害されており、PHFを形成し、最終的に凝集してNFTを形成する。ヒトの脳においてタウの6つのアイソフォームが発見されている。AD患者において、6つの全てのタウのアイソフォームはNFTの状態で発見され、それらは全て顕著に高リン酸化されている<sup>23,24</sup>。健康な脳組織におけるタウは2または3リン酸基のみを有し、一方AD患者の脳において見られるタウは平均8リン酸基を有する<sup>25,26</sup>。AD患者の脳におけるNFTレベルと認知症の重症度とが明らかに対応していることは、ADにおいてタウの機能不全が重要な役割を担っていることを強く支持している<sup>27,28</sup>。タウのこの高リン酸化の正確な原因は未だ解明されていない。従って、a)タウの高リン酸化の分子生理学的根拠を解明すること<sup>29</sup>；およびb)アルツハイマー病の進行を止めるまたはさらに逆行させ得ることを期待して、タウの高リン酸化を制限することができる方法を同定すること<sup>30-33</sup>に対してかなりの努力がなされた。これまで、いくつかの一連の証拠により、多くのキナーゼの上方制御がタウの高リン酸化に関与する可能性があることが示唆されていたが<sup>21,34,35</sup>、ごく最近、この高リン酸化についての別の根拠が浮上した<sup>21</sup>。

#### 【0006】

特に、近年、タウのリン酸塩レベルがタウ上のO-GlcNAcのレベルによって調節されることが明らかになった。タウ上にO-GlcNAcが存在することは、O-GlcNAcレベルとタウのリン酸化レベルとを相互に関連づける研究を刺激した。この分野に近年関心が持たれているのは、多くのタンパク質の、リン酸化されていることが知られるアミノ酸残基上で、O-GlcNAc修飾が起こることを見出した観察に端を発している<sup>36-38</sup>。この観察と一致して、リン酸化レベルの増加は減少したO-GlcNAcレベルを引き起こし、逆に増加したO-GlcNAcレベルは減少したリン酸化レベルと相關することが見出された<sup>39</sup>。このO-GlcNAcとリン酸化の相互関係は「陰陽(Yin-Yang)仮説」と呼ばれ<sup>40</sup>、酵素OGTアーゼ<sup>4</sup>が、タンパク質からリン酸基を除去するよう働くホスファターゼとの機能性複合体を形成するという最近の発見により、強固な生化学的支持を得た<sup>41</sup>。リン酸化と同様に、O-GlcNAcはタンパク質の寿命期間中に数回除去され再導入され得る動的な修飾である。示唆的なことに、O-GlcNAcアーゼをコードする遺伝子はADに連鎖する染色体の遺伝子座にマップされた<sup>7,42</sup>。ヒトADの脳において高リン酸化されたタウは、健康なヒトの脳において見られるよりも顕著に低いレベ

10

20

30

40

50

ルのO-GlcNAcを有する<sup>21</sup>。ごく最近、ADに罹患したヒトの脳からの可溶性タウタンパク質のO-GlcNAcレベルは、健康な脳からのものよりも顕著に低いことが示された<sup>21</sup>。さらに、疾患状態の脳からのPHFにおいては、いかなるO-GlcNAc修飾も完全に欠失していることが示唆された<sup>21</sup>。タウのこの低グリコシル化の分子的根拠は知られていないが、キナーゼの増加活性および／またはO-GlcNAcのプロセシングに関与するいずれかの酵素の機能不全が原因である可能性がある。この後者の考えを支持するものとして、マウスからのPC-12神経細胞および脳組織切片の両方において、非選択的N-アセチルグルコサミニダーゼ (acetylglucosaminidase) 阻害剤を用いると、タウO-GlcNAcレベルが増加し、その上、リン酸化レベルが減少したことが観察された<sup>21</sup>。これらの一連の結果は、AD患者において健康的なO-GlcNAcレベルを維持することにより、例えば、O-GlcNAcアーゼの作用を阻害することにより、タウの高リン酸化およびタウの高リン酸化に関係するあらゆる作用 (NFTの形成および下流の作用を含む) を阻止することができるはずであることを意味している。しかしながら、-ヘキソサミニダーゼを適切に機能化することは重要であるので、O-GlcNAcアーゼの作用を阻止するADの処置における潜在的な治療的介入はいずれも、ヘキソサミニダーゼAおよびBの両方を同時に阻害することは避けねばなるまい。

#### 【0007】

神経細胞はグルコースを貯蔵しないので、脳は血液によって供給されたグルコースに依存して必要不可欠な代謝機能を維持している。とりわけ、脳内において、グルコース摂取および代謝は加齢とともに減少することが示されている<sup>43</sup>。AD患者の脳内においては、グルコース利用の著しい減少が起こり、これが神経変性の潜在的な原因であると考えられる<sup>44</sup>。ADの脳におけるこの減少したグルコース供給という基盤<sup>45-47</sup>は、減少したグルコース輸送<sup>48, 49</sup>、インスリンシグナル伝達障害<sup>50, 51</sup>および減少した血流<sup>52</sup>のいずれかが原因であると考えられる。

#### 【0008】

このグルコース代謝障害の観点において、細胞内に入るあらゆるグルコースのうち、2-5%がヘキソサミン生合成経路へシャントされ、それにより、この経路の最終生成物であるウリジンニリン酸-N-アセチルグルコサミン (UDP-GlcNAc) の細胞内濃度が調節されることは注目に値する<sup>53</sup>。UDP-GlcNAcは、非常に多くの核細胞質タンパク質の特定のセリンおよびスレオニン残基にGlcNAcを翻訳後に付加するように働く核細胞質酵素O-GlcNAcトランスフェラーゼ (OGTアーゼ)<sup>2-5</sup>の基質である。OGTアーゼはテトラトリコペプチド反復 (TPR) ドメイン<sup>57, 58</sup>によって多数の基質<sup>54, 55</sup>および結合パートナー<sup>41, 56</sup>を認識する。上記のように、O-GlcNAcアーゼ<sup>6, 7</sup>は、この翻訳後修飾を除去してタンパク質を遊離させ、O-GlcNAc修飾をタンパク質の寿命期間中に数回起こる動的サイクルにする<sup>8</sup>。O-GlcNAcは、タウおよび神経フィラメント<sup>60</sup>を含むいくつかのタンパク質の既知のリン酸化部位上に見られる<sup>10, 37, 38, 59</sup>。さらに、OGTアーゼは独特な速度論的ふるまいを示し、細胞内UDP-GlcNAc基質濃度および従ってグルコース供給に対して非常に敏感である<sup>41</sup>。

#### 【0009】

ヘキソサミン生合成経路の既知の特性、OGTアーゼの酵素学的特性、およびO-GlcNAcとリン酸化との相互関係と一致して、脳における減少したグルコース利用能はタウの高リン酸化を導くことが示されている<sup>44</sup>。それ故、グルコース輸送および代謝の漸進的な障害は、それが何に起因しようとも、タウ（および他のタンパク質）の減少したO-GlcNAcおよび高リン酸化を導く。従って、O-GlcNAcアーゼの阻害は、健康な個体ならびにADまたは関連神経変性疾患に罹患した患者の脳における年齢に関係するグルコース代謝障害を相殺するはずである。

#### 【0010】

これらの結果は、タウO-GlcNAcレベルを調節する作用機序における機能障害が、NFTおよび付随する神経変性の形成において極めて重要であり得ることを示唆している。有用な治療的介入としてタウの高リン酸化を阻止すること<sup>61</sup>を支持する良い結果が最近の研究から得られ、その結果はヒトのタウを担持するトランスジェニックマウスをキナーゼ阻害剤によって処置すると、それらのマウスは典型的な運動性欠陥を発症せず<sup>33</sup>、別の場合は<sup>32</sup>

10

20

30

40

50

、減少したレベルの不溶性タウを示すことを示している。これらの研究は、タウのリン酸化レベルを低下させることと、この疾患のネズミモデルにおけるAD様の行動上の症状が軽減することが明らかに連関していることを示している。

【0011】

増加したレベルのO-GlcNAcタンパク質修飾が、心臓組織におけるストレス（虚血、出血、血液量増加によるショックおよびカルシウム逆説により引き起こされるストレスなど）の病原性作用に対する保護を提供することを示す大きな証拠も存在する。例えば、グルコサミンの投与によるヘキソサミン生合成経路（HBP）の活性化は、虚血／再灌流<sup>62-68</sup>、外傷性出血<sup>69-71</sup>、血液量増加によるショック<sup>72</sup>およびカルシウム逆説<sup>62,73</sup>の動物モデルにおいて保護効果を発揮することが実証されている。さらに、これら的心保護的効果は上昇したレベルのタンパク質のO-GlcNAc修飾により媒介されることが強い証拠により示されている<sup>62,63,65,68,70,73-76</sup>。O-GlcNAc修飾はパーキンソン病およびハンチントン病を含む様々な神経変性疾患に関与するという証拠も存在する<sup>77</sup>。

【0012】

ヒトは複合糖質から末端 -N-アセチル-グルコサミン残基を切断する酵素をコードする3つの遺伝子を持つ。1つ目の遺伝子は、酵素、O-グリコプロテイン2-アセトアミド-2-デオキシ- -D-グルコピラノシダーゼ（glucopyranosidase）（O-GlcNAcアーゼ）をコードする。O-GlcNAcアーゼは、原核病原菌からヒトに及ぶほど多様な有機体からの酵素を含むグリコシドヒドロラーゼのファミリー84のメンバーである（グリコシドヒドロラーゼのファミリー分類については、Coutinho, P.M. & Henrissat, B. (1999) 「Carbohydrate-Active Enzymes」サーバー、URL : <http://afmb.cnrs-mrs.fr/CAZY/> を参照のこと）<sup>27,28</sup>。O-GlcNAcアーゼは翻訳後修飾タンパク質のセリンおよびスレオニン残基のO-GlcNAcを加水分解して除去するように働く<sup>1,6,7,78,79</sup>。多くの細胞内タンパク質上にO-GlcNAcが存在することと一致して、酵素O-GlcNAcアーゼは、II型糖尿病<sup>14,80</sup>、AD<sup>16,21,81</sup>および癌<sup>22,82</sup>を含むいくつかの疾患の病因に関与するようである。O-GlcNAcアーゼはおそらくもっと早い段階に単離されたが<sup>18,19</sup>、タンパク質のセリンおよびスレオニン残基からO-GlcNAcを切断する働きにおける生化学的役割が理解されるまでに約20年が経過した<sup>6</sup>。最近になって、O-GlcNAcアーゼはクローニングされ<sup>7</sup>、部分的に特徴決定され<sup>20</sup>、ヒストンアセチルトランスフェラーゼとしてさらなる活性を有することが示唆された<sup>20</sup>。しかしながら、この酵素の触媒機構についてはあまり知られていないかった。

【0013】

他の2つの遺伝子、HEXAおよびHEXBは、複合糖質からの末端 -N-アセチルグルコサミン残基の加水分解性の切断を触媒する酵素をコードする。HEXAおよびHEXBの遺伝子産物は2つの二量体アイソザイム、ヘキソサミニダーゼAおよびヘキソサミニダーゼBをそれぞれ主に産生する。ヘテロ二量体アイソザイムであるヘキソサミニダーゼA（ ）は、および サブユニットから構成される。ホモ二量体アイソザイムであるヘキソサミニダーゼB（ ）は、2つの サブユニットから構成される。および の2つのサブユニットは、高レベルの配列同一性を有する。これらの両方の酵素は、グリコシドヒドロラーゼのファミリー20のメンバーに分類され、通常リソソーム内に局在化している。これらのリソソーム ヘキソサミニダーゼが適切に機能化されることは、ヒトの発生にとって決定的に重要であり、このことは実際にヘキソサミニダーゼAおよびヘキソサミニダーゼBにおける機能不全に起因する、それぞれティ・サックス病およびサンドホフ病といった痛ましい遺伝子疾患により強調される<sup>83</sup>。これらの酵素の欠乏は、リソソームにおける糖脂質および複合糖質の蓄積を引き起こし、神経学的障害および変形が起こる。生命体レベルのガングリオシドの蓄積の有害作用は未だ明らかになっていない<sup>84</sup>。

【0014】

これらの -N-アセチル-グルコサミニダーゼの生物学的重要性の結果として、グリコシダーゼの小分子阻害剤<sup>85-88</sup>は、生物学的プロセスおよび潜在的治療用途の開発の両方におけるこれらの酵素の役割を推定する道具としてかなりの注目を受けた<sup>89</sup>。小分子を用いてグリコシダーゼ機能を制御することで、遺伝子のノックアウトの研究において、投与量

10

20

30

40

50

を迅速に変化させる、または処置を完全に中止することができるなどのいくつかの利点が得られる。

【0015】

しかしながら、O-GlcNAcアーゼを含む哺乳類グリコシダーゼの機能を阻止するための阻害剤の開発における主な挑戦対象は、高等真核生物の組織に存在する機能的に関連する多数の酵素である。従って、複合体の表現型は、そのような機能的に関係する複数酵素の同時阻害から生じるので、特定の一酵素の細胞内および生体内における生理学的役割を研究する際に非選択的阻害剤を使用することは理解を困難にする。-N-アセチルグルコサミニダーゼの場合、O-GlcNAcアーゼ機能を阻止するよう作用する既存の化合物は非特異的であり、リソソームのヘキソサミニダーゼを阻害するよう強力に作用する。

10

【0016】

細胞内および組織内の両方におけるO-GlcNAc翻訳後修飾の研究において用いられた-N-アセチル-グルコサミニダーゼのよく特徴付けされたいいくつかの阻害剤は、ストレプトゾトシン (STZ)、2'-メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノ-[2,1-d]-2'-チアゾリン (NAG-チアゾリン) およびO-(2-アセトアミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシリデン)アミノN-フェニルカルバメート (PUGNAc) である<sup>14, 90-93</sup>。

【0017】

STZは胰島細胞に対して特に有害な作用を有するので、糖尿病誘発性の化合物として長い間用いられてきた<sup>94</sup>。STZは細胞内DNAのアルキル化<sup>94, 95</sup>ならびに一酸化窒素などのラジカル種の生成<sup>96</sup>の両方によって、細胞毒性作用を発揮する。その結果起こるDNA鎖の破損は、細胞内NAD<sup>+</sup>レベルを枯渇させ、最終的に細胞死を引き起こす<sup>98, 99</sup>。正味の作用を有するポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ (PARP) の活性化を促進する<sup>97</sup>。他の研究者は、それよりむしろ、STZの毒性は、胰島細胞内に高度に発現されるO-GlcNAcアーゼの不可逆的な阻害の結果であると提案した<sup>90, 100</sup>。しかしながらこの仮説は、独立した2つの研究グループによって疑問を投げかけられた<sup>101, 102</sup>。細胞内のタンパク質上のO-GlcNAcレベルは多くの形態の細胞ストレスに応答して増加するので<sup>103</sup>、STZは、O-GlcNAcアーゼに対する特異的かつ直接的な何らかの作用によるというよりもむしろ、細胞ストレスを誘導することにより、タンパク質における増加したO-GlcNAc修飾レベルを生じさせる可能性があるようである。実際に、HanoverらはSTZはO-GlcNAcアーゼの乏しくいくらか選択的な阻害剤として機能することを示し<sup>104</sup>、また他の研究者はSTZはO-GlcNAcアーゼを不可逆的に阻害するよう作用すると提案したが<sup>105</sup>、この作用様式の明確な実証はなされていなかった。最近、STZはO-GlcNAcアーゼを不可逆的に阻害しないことが示された<sup>106</sup>。

20

【0018】

NAG-チアゾリンは、ファミリー20のヘキソサミニダーゼ<sup>88, 107</sup>および、最近になって、ファミリー84のO-GlcNAcアーゼ<sup>106</sup>の強力な阻害剤であることが見出された。その作用強度にもかかわらず、複雑な生物学的背景においてNAG-チアゾリンを用いることの不利な点は、NAG-チアゾリンが選択性を欠き、それ故に複数の細胞プロセスを攪乱することである。

30

【0019】

PUGNAcは、選択性を欠くという同じ問題を持つ別の化合物であるが、ヒトO-GlcNAcアーゼ<sup>6, 108</sup>およびファミリー20のヒトヘキソサミニダーゼ<sup>109</sup>の両方の阻害剤として利用されている。Vasellaらによって開発されたこの分子は、タチナタマメ (*Canavalia ensiformis*)、ムコール・ルキシイ (*Mucor rouxi*) からの-N-アセチル-グルコサミニダーゼ、およびウシ腎臓からの-ヘキソサミニダーゼの強力な競合阻害剤であることが見出された<sup>86</sup>。外傷性出血のラットモデルにPUGNAcを投与すると炎症促進性サイトカインTNF-およびIL-6の循環レベルが減少することが実証された<sup>110</sup>。細胞に基づくリンパ球活性化のモデルにおいてPUGNAcを投与するとサイトカインIL-2の産生が減少することも示された<sup>111</sup>。最近の研究により、動物モデルにPUGNAcを用いると左冠状動脈閉塞後の心筋梗塞サイズを減少させられることが示された<sup>112</sup>。外傷性出血のラットモデルにおいてO-GlcNAcアーゼの阻害剤であるPUGNAcの投与によってO-GlcNAcレベルを上昇させると心臓の機能が

40

50

改善するという事実は特に重要である<sup>110, 113</sup>。さらに、新生仔ラットの心室筋細胞を用いた虚血／再灌流損傷の細胞モデルにおいてPUGNAcによる処置によりO-GlcNAcレベルが上昇すると、非処理の細胞と比較して細胞生存率が改善し、壊死およびアポトーシスが減少した<sup>114</sup>。

【0020】

2006年3月1日に出願され、2006年9月8日に国際公開第2006/092049号として公開された国際特許出願番号PCT/CA2006/000300（参照により本明細書に組み込まれる）は、NAG-チアゾリンまたはPUGNAcと比較して、より選択的なO-GlcNAcアーゼの阻害剤をいくつか記載している。

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

本発明は、部分的には、グリコシダーゼを選択的に阻害するための化合物、それらの化合物のプロドラッグ、それらの化合物およびそのプロドラッグの使用、それらの化合物またはそれらの化合物のプロドラッグを含む医薬組成物、およびO-GlcNAcアーゼの欠乏または過剰発現、O-GlcNAcの蓄積または欠乏に関連する疾患または障害を処置する方法を提供する。

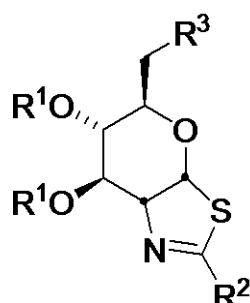
【課題を解決するための手段】

【0022】

一側面において、本発明は、式（I）の化合物またはそれらの医薬上許容される塩を提供する：

20

【化1】



(I)

30

[式中、R<sup>1</sup>はそれぞれ独立して非妨害性の置換基であり；R<sup>2</sup>はアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup><sub>2</sub>およびNR<sup>4</sup>OR<sup>4</sup>であり、それぞれ非妨害性の置換基により置換されていてもよく；R<sup>3</sup>はOR<sup>4</sup>、N<sub>3</sub>またはNR<sup>4</sup><sub>2</sub>であり；R<sup>4</sup>はそれぞれ独立して非妨害性の置換基であり、ただし、それぞれのR<sup>1</sup>がHであってR<sup>3</sup>がOHである場合、R<sup>2</sup>はCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH(フェニル)、NH(4-メトキシフェニル)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OH)(OCH<sub>3</sub>)および(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OH)(O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>)を除くものであり；また、それぞれのR<sup>1</sup>がCOCH<sub>3</sub>であってR<sup>3</sup>がOC(O)CH<sub>3</sub>である場合、R<sup>2</sup>はCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH(フェニル)、NH(4-メトキシフェニル)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OH)(OCH<sub>3</sub>)および(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OH)(O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>)、NHCH<sub>3</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、NH(シクロヘキシル)、NH(ベンジル)、CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>P(O)(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OCH<sub>3</sub>)(O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>)、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(COCH<sub>3</sub>)(フェニル)およびN(COCH<sub>3</sub>)(4-メトキシフェニル)を除くものであり；また、式（I）は表2に記載の化合物74～85を除くものである]。

40

【0023】

別の実施形態において、それぞれのR<sup>1</sup>は連結してさらなる環構造を形成してもよく；またはR<sup>3</sup>がOR<sup>4</sup>の場合、R<sup>4</sup>はいずれかのR<sup>1</sup>と連結してさらなる環構造を形成してもよい。

50

## 【0024】

別の実施形態において、非妨害性の置換基はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニルまたはアリールアルキニルであり得、またはP、O、SおよびNから選択される1以上のヘテロ原子を含んでもよい。非妨害性の置換基は置換されていてもよい。

## 【0025】

別の実施形態において、R<sup>1</sup>はHまたはC(O)CH<sub>3</sub>であり得；R<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、シクロプロピルメチル、フェニル、ベンジル、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、NHシクロプロピル、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、NHCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、NHOCH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>または(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり得；R<sup>3</sup>はOH、OC(O)CH<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>またはNH<sub>2</sub>であり得る。

## 【0026】

別の実施形態において、本化合物は表1に記載の化合物であり得；本化合物は表2または表3に記載の1以上の化合物を除くものであり得；本化合物はプロドラッグであってもよく；本化合物はO-グリコプロテイン2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコピラノシダーゼ(O-GlcNAcアーゼ)を選択的に阻害し得；本化合物はO-GlcNAcアーゼ(例えば、哺乳類O-GlcNAcアーゼ)と選択的に結合し得；本化合物は2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコピラノシド(O-GlcNAc)の切断を選択的に阻害し得；本化合物は哺乳類ヘキソサミニダーゼを実質的に阻害しないものであり得る。

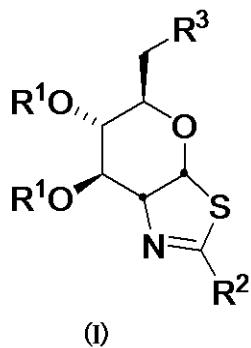
## 【0027】

別の側面において、本発明は、本発明による化合物を医薬上許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

## 【0028】

別の側面において、本発明は、O-GlcNAcアーゼを選択的に阻害する方法、または必要とする対象においてO-GlcNAcアーゼを阻害する方法、またはO-GlcNAcレベルを増加させる方法、または必要とする対象において、有効量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を対象に投与することにより神経変性疾患、タウオパチー、癌またはストレスを処置する方法を提供する：

## 【化2】



30

40

[式中、R<sup>1</sup>はそれぞれ独立して非妨害性の置換基であり得；R<sup>2</sup>はアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup><sub>2</sub>およびNR<sup>4</sup>OR<sup>4</sup>であり得、それぞれ非妨害性の置換基によって置換されていてもよく；R<sup>3</sup>はOR<sup>4</sup>、N<sub>3</sub>またはNR<sup>4</sup><sub>2</sub>であり得；R<sup>4</sup>はそれぞれ独立して非妨害性の置換基であり得、ただし、それぞれのR<sup>1</sup>がHであってR<sup>3</sup>がOHである場合、R<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>およびCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を除くものであり；また、それぞれのR<sup>1</sup>がCOCH<sub>3</sub>であってR<sup>3</sup>がOC(O)CH<sub>3</sub>である場合、R<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>およびCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を除くものである]。症状は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALSci)、

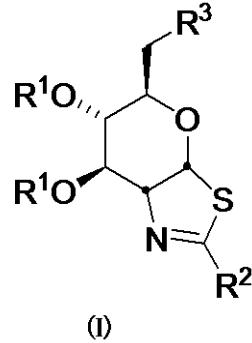
50

嗜銀顆粒性認知症、Bluit病、大脳皮質基底核変異症（CBD）、拳闘家認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変性病、ダウン症候群、家族性英國型認知症、家族性デンマーク型認知症、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（FTDP-17）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、グアダループ人パーキンソニズム（Guadeloupean parkinsonism）、ハラー・ホルデン・スパツツ病（脳の鉄沈着を伴う神経変性1型（neurodegeneration with brain iron accumulation type 1））、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン・ピック病（C型）、淡蒼球・橋・黒質の変性、グアムのパーキンソン認知症複合（Parkinsonism-dementia complex of Guam）、ピック病（PiD）、脳炎後パーキソニズム（PEP）、プリオント病（クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）、異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）、致死性家族性不眠症およびクールー病を含む）、進行性超皮質性グリオーシス（Progressive supercortical gliosis）、進行性核上性麻痺（PSP）、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型認知症（Tangle-only dementia）、ハンチントン病またはパーキンソン病であり得る。ストレスは、心障害、例えば、虚血；出血；血液量減少性ショック；心筋梗塞；心血管インターベンション処置；心臓バイパス術；線溶療法；血管形成術；またはステント留置であり得る。  
10

## 【0029】

別の側面において、本発明は、必要とする対象に有効量の式（I）の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することにより、神経変性疾患、タウオパチー、癌またはストレスを除くO-GlcNAcアーゼ媒介性の症状を処置する方法を提供する：

## 【化3】



20

30

[式中、R<sup>1</sup>はそれぞれ独立して非妨害性の置換基であり得；R<sup>2</sup>はアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup><sub>2</sub>およびNR<sup>4</sup>OR<sup>4</sup>であり得、それぞれ非妨害性の置換基によって置換されていてもよく；R<sup>3</sup>はOR<sup>4</sup>、N<sub>3</sub>またはNR<sup>4</sup><sub>2</sub>であり得；R<sup>4</sup>はそれぞれ独立して非妨害性の置換基であり得る]。いくつかの実施形態において、その症状は、炎症性またはアレルギー性疾患、例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、アテロ-ム性動脈硬化症、間質性肺疾患（ILD）（例えば、特発性肺線維症、または関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎もしくは皮膚筋炎を伴うILD）；全身性アナフィラキシーまたは過敏性反応、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー；自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶反応（同種移植片拒絶反応または移植片対宿主病を含む）；炎症性腸疾患、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎；脊椎関節症；強皮症；乾癬（T細胞媒介性乾癬を含む）および炎症性皮膚疾患、例えば、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、じん麻疹；血管炎（例えば、壞死性、皮膚性および過敏性血管炎）；好酸球性筋炎（eosinophilic myositis）および好酸球性筋膜炎；移植片拒絶反応、限定しないが特に、臓器移植、例えば、心臓、肺、肝臓、腎臓および脾臓移植（例えば、腎臓および肺の同種異系移植）；てんかん；痛み；卒中、例えば、卒中後の神経保護であり得る。  
40

## 【0030】

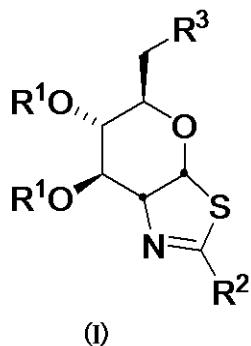
50

別の実施形態において、R<sup>1</sup>はHまたはC(O)CH<sub>3</sub>であり得；R<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、シクロプロピルメチル、フェニル、ベンジル、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>、NHシクロプロピル、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、NHCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(C<sub>H</sub><sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、NHOCH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>または(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり得；R<sup>3</sup>はOH、OC(O)CH<sub>3</sub>、N<sub>3</sub>またはNH<sub>2</sub>であり得；その化合物は表2および表3に記載の1以上の化合物からなる群から選択され得る。その投与により対象におけるO-GlcNAcのレベルが増加し得る。対象はヒトであり得る。

## 【0031】

別の側面において、本発明は、医薬の調製における有効量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する：

## 【化4】



10

20

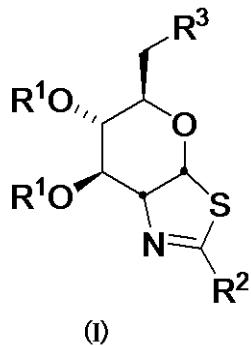
[式中、R<sup>1</sup>はそれぞれ独立して非妨害性の置換基であり得；R<sup>2</sup>はアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup><sub>2</sub>およびNR<sup>4</sup>OR<sup>4</sup>であり得、それぞれ非妨害性の置換基によって置換されていてもよく；R<sup>3</sup>はOR<sup>4</sup>、N<sub>3</sub>またはNR<sup>4</sup><sub>2</sub>であり得；R<sup>4</sup>はそれぞれ独立して非妨害性の置換基であり得、ただし、式(I)の化合物は表2および3に記載の化合物を除くものである]。本医薬は、O-GlcNAcアーゼを選択的に阻害するため、O-GlcNAcのレベルを増加させるため、O-GlcNAcアーゼにより変調する症状を処置するため、神経変性疾患、タウオバチー、癌またはストレスを処置するためものであり得る。

30

## 【0032】

別の側面において、本発明は、a) 第1のサンプルを試験化合物と接触させ；b) 第2のサンプルを式(I)の化合物と接触させ：

## 【化5】



30

40

[式中、R<sup>1</sup>はそれぞれ独立して非妨害性の置換基であり得；R<sup>2</sup>はアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup><sub>2</sub>およびNR<sup>4</sup>OR<sup>4</sup>であり得、それぞれ非妨害性の置換基によって置換されていてもよく；R<sup>3</sup>はOR<sup>4</sup>、N<sub>3</sub>またはNR<sup>4</sup><sub>2</sub>であり得；R<sup>4</sup>はそれぞれ独立して非妨害性

50

の置換基であり得る]、

c) 第1および第2のサンプルにおいてO-GlcNAcアーゼの阻害レベルを測定することにより、O-GlcNAcアーゼの選択的阻害剤をスクリーニングする方法を提供する、ここで試験化合物が式(I)の化合物と比較して同等またはより強くO-GlcNAcアーゼの阻害を示す場合、その試験化合物はO-GlcNAcアーゼの選択的阻害剤である。

【0033】

この発明の概要に必ずしも本発明の全ての特徴が記載されているとは限らない。

【図面の簡単な説明】

【0034】

これらのおよび他の本発明の特徴は、添付の図面について述べる以下の記載からより明らかになるであろう：

【図1】図1A-Fは、様々な用量の(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-プロピル-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(NAG-Bt)または媒体のみ(PBS)を注射したラットの筋肉および脳組織からのタンパク質のウエスタンプロットを示す。示した用量のNAG-Btまたは媒体のみ(PBS; 0mg/kg)により処置した動物からの等量のホモジナイズした筋肉(A)および脳(B)組織をSDS-PAGEにより分離し、次いで-O-GlcNAc 1次抗体および抗IgM-マウスIgG-HRPコンジュゲートによりプロービングした。図1C(筋肉)および1D(脳)は、図1A-Bにおいてロードしたサンプルの、抗-アクチンmAbクローニングAC-40、次いで抗マウスIgG-HRPコンジュゲートを用いてプロービングしたウエスタンプロットを示す。図1E(筋肉)および図1F(脳)は、デンシティメトリーによるウエスタンプロット結果の分析を示すグラフである。

【図2】図2A-Iは、NAG-Btにより処置した、または処置しなかったラットの脳組織からのタンパク質のウエスタンプロットを示し、処置後の脳の複数部位におけるタウのリン酸化の変化が示されている。NAG-Btにより処置した、および処置しなかった動物からの等量のホモジナイズした脳組織をSDS-PAGEにより分離し、次いで示したそれぞれの1次抗体および適切な2次抗体(必要に応じて抗マウスまたは抗ウサギIgG-HRPコンジュゲートのいずれか)によりプロービングした。「+」を記したレーンはNAG-Btを投与した動物からのサンプルを示し、「-」を記したレーンは媒体のみを投与した動物からのサンプルを示す。

【図3】図3A-Bは、50mg/kgのNAG-AEまたは媒体のみ(PBS)を注射し、注射後様々な時間に屠殺したラットの心臓組織からのタンパク質のウエスタンプロットを示す。NAG-AEにより示した時間処置した動物からの等量のホモジナイズした心臓組織をSDS-PAGEにより分離し、次いで-O-GlcNAc 1次抗体および抗IgM-マウスIgG-HRPコンジュゲート(A)によりプロービングした。図3Bは、図3Aにおいてロードしたサンプルの、抗-アクチンmAbクローニングAC-40、次いで抗マウスIgG-HRPコンジュゲートを用いてプロービングしたウエスタンプロットを示す。

【図4】図4A-Hは、高リン酸化タウタンパク質およびNFTを生じるトランスジェニックモデルであるP301L JNPL3マウスから採取し、染色した海馬脳組織切片を示す。グループEは媒体のみを投与した野生型対照マウスである；グループAは媒体のみを投与したトランスジェニックマウスである；グループBは100mg/kg/日のNAG-Btを16週間経口投与し、次いで1000mg/kg/日のNAG-Btを16週間経口投与したトランスジェニックマウスである；グループDは500mg/kg/日のNAG-AEを16週間経口投与したトランスジェニックマウスである；マウスは全て屠殺時に42-44週齢であった。右のパネル(図4E-H)は、抗OGlcNAc抗体(タンパク質O-GlcNAcレベルのマーカー)により染色した切片を示し、左のパネル(図A-D)は、抗リン酸化Tau-Ser404抗体(タウのリン酸化およびNFT形成レベルのマーカー)により染色した切片を示す。NAG-BtまたはNAG-AEのいずれかを投与した動物(グループBおよびD)は、非処置のトランスジェニックグループ(グループA)と比較して、上昇したタンパク質O-GlcNAcレベルおよび有意に減少した高リン酸化タウおよびNFT形成を示した。各パネルの四角で囲った領域は、トランスジェニック動物の各脳切片からの同様の領域を示し、比較のために強調するものである。

【図5】図5A-Dは、Sprague-Dawley系ラットへのNAG-Btの経口投与(100mg/kg/日)の、

10

20

30

40

50

体重 (A)、飼料消費量 (B)、水消費量 (C)、および血糖値 (D) に対する、4ヶ月にわたって測定した長期間の効果を示す。8匹の対照ラット (四角) 対8匹の投与ラット (丸) についてのデータを全てのグラフ上にプロットしている; 有意差は見られなかった。

【図6】図6は、100mg/kg/日のNAG-Btを8ヶ月間経口投与したラットと対照ラットにおける器官重量の測定結果 (脳、肝臓、脾臓、脾臓、心臓、脂肪、筋肉) を示す棒グラフである。測定はグループ毎に6匹のラットについて行い、平均を取った。有意差は観察されなかった。

【図7】図7A-Gは、NAG-AE (飲料水中200mg/kg/日) または媒体のみ (通常の飲料水、0mg/kg/日) を経口投与したラットの脳組織からのタンパク質のウエスタンプロットを示し、処置後の脳の複数部位におけるタウのリン酸化の減少、ならびにタンパク質O-GlcNAcレベルの全体的な増加を示している。NAG-AEにより処置した、および処置しなかった動物 (それぞれ3匹の動物) からの等量のホモジナイズした脳組織をSDS-PAGEにより分離し、次いで1次抗体および適切な2次抗体のそれぞれによりプローピングした。図7AはTau-5 (リン酸化非依存性タウ抗体) によりプローピングしたサンプルのウエスタンプロットを示し、タウタンパク質が等しくロードされていることを実証している。図7B-Dは特異的抗リン酸化タウ抗体によりプローピングした同じサンプルのウエスタンプロットを示し、図7Eはデンシティメトリーによるウエスタンプロット結果の分析を示す。図7Fは、-O-GlcNAc 1次抗体によりプローピングしたこれらの動物からの全脳ライセートのウエスタンプロットを示し、NAG-AEを投与した動物の脳における全体的なO-GlcNAcレベルの増加を示している。図7Gは、図7Fと同じサンプルを抗-アクチン抗体を用いてプローピングしたものと示し、サンプルが等しくロードされていることを実証している。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0035】

###### 詳細な説明

本発明は、部分的には、0-グリコプロテイン2-アセトアミド-2-デオキシ- -D-グルコピラノシダーゼ (0-GlcNAcアーゼ) を阻害することができる新規化合物を提供する。いくつかの実施形態において、0-GlcNAcアーゼは、哺乳類0-GlcNAcアーゼ、例えば、ラット、マウスまたはヒト0-GlcNAcアーゼである。いくつかの実施形態において、-ヘキソサミニダーゼは、哺乳類 -ヘキソサミニダーゼ、例えば、ラット、マウスまたはヒト -ヘキソサミニダーゼである。

##### 【0036】

いくつかの実施形態において、本発明による化合物は、0-GlcNAcアーゼの阻害において驚くべき予期しなかった選択性を示す。例えば、本明細書の表3に記載の化合物と比較して、本発明による化合物は驚くほど効果的な0-GlcNAcアーゼの阻害剤である。いくつかの実施形態において、本発明による化合物は -ヘキソサミニダーゼよりも0-GlcNAcアーゼに対して驚くほど選択性である。いくつかの実施形態において、本化合物は、哺乳類 -ヘキソサミニダーゼよりも哺乳類0-GlcNAcアーゼの活性を選択性的に阻害する。いくつかの実施形態において、0-GlcNAcアーゼの選択性阻害剤は、-ヘキソサミニダーゼを実質的に阻害しない。0-GlcNAcアーゼを「選択性的に」阻害する化合物は、0-GlcNAcアーゼの活性または生物学的機能を阻害するが -ヘキソサミニダーゼの活性または生物学的機能を実質的に阻害しない化合物である。例えば、いくつかの実施形態において、0-GlcNAcアーゼの選択性阻害剤は、ポリペプチドからの2-アセトアミド-2-デオキシ- -D-グルコピラノシド (0-GlcNAc) の切断を選択性的に阻害する。いくつかの実施形態において、0-GlcNAcアーゼの選択性阻害剤は、0-GlcNAcアーゼと選択性的に結合する。いくつかの実施形態において、0-GlcNAcアーゼの選択性阻害剤はタウタンパク質の高リン酸化を阻害し、および/またはNFTの形成を阻害する。「阻害する (inhibit)」、「阻害 (inhibition)」または「阻害すること (inhibiting)」は10% ~ 90%のいずれかの値の、または30% ~ 60%のいずれかの整数値の、または100%を超える減少、または1倍、2倍、5倍、10倍またはそれ以上の減少を意味する。阻害することは完全な阻害を要しないと理解されたい。いくつかの実施形態において、0-GlcNAcアーゼの選択性阻害剤は、細胞、組織または器官 (例えば、脳

10

20

30

40

50

、筋肉または心臓 (heart、cardiac) 組織) および動物における、O-GlcNAcレベル、例えば、O-GlcNAc修飾ポリペプチドまたはタンパク質レベルを上昇させるまたは高める。「上昇させる」または「高める」なる語は、10% ~ 90% のいずれかの値で、または30% ~ 60% のいずれかの整数値で、または100% を超えて増加すること、または1倍、2倍、5倍、10倍、15倍、25倍、50倍、100倍またはそれ以上増加することを意味する。いくつかの実施形態において、O-GlcNAcアーゼの選択的阻害剤は、本明細書に記載のように、100 ~ 100000 の範囲の、または1000 ~ 100000の範囲の、または少なくとも100、200、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、6000、7000、10,000、25,000、50,000、75,000の、または記載した範囲内またはおおよそ記載した範囲のいずれかの値の選択性の度合を示す。

10

## 【0037】

本発明の化合物はイン・ビボにおけるO-GlcNAc修飾ポリペプチドまたはタンパク質上のO-GlcNAcレベルを、O-GlcNAcアーゼ酵素との相互作用を介して特異的に上昇させ、O-GlcNAcアーゼ活性の阻害を要求する、またはO-GlcNAcアーゼ活性の阻害に反応する症状を処置するのに有用である。

## 【0038】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物はタウのリン酸化およびNFT形成を減少させる薬剤として有用である。それ故に、いくつかの実施形態において、本化合物はアルツハイマー病および関連するタウオパチーの処置に有用である。よって、いくつかの実施形態において、本化合物は、タウO-GlcNAcレベルを増加させる結果、タウのリン酸化を低下させ、およびNFT形成を減少させることにより、アルツハイマー病および関連するタウオパチーを処置することができる。いくつかの実施形態において、本化合物は、O-GlcNAc修飾ポリペプチドまたはタンパク質上のO-GlcNAc修飾レベルを増加させ、それ故にそのようなO-GlcNAc修飾の増加に反応する疾患の処置に有用である；これらの疾患には、限定しないが、神経変性、炎症性、心臓脈管および免疫調節疾患が含まれる。いくつかの実施形態において、本化合物は、グリコシダーゼ酵素の活性を阻害する能力に関係する他の生物学的活性をもたらすものとしても有用である。別の実施形態において、本発明の化合物は、細胞および生命体レベルにおけるO-GlcNAcの生理学的役割の研究に役立ツールである。

20

## 【0039】

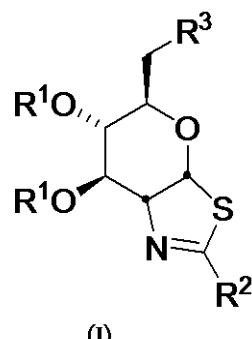
30

別の実施形態において、本発明は、動物対象、例えば、獣医学的対象およびヒト対象において、タンパク質のO-GlcNAc修飾レベルを高めるまたは上昇させる方法を提供する。別の実施形態において、本発明は、動物対象、例えば、獣医学的対象およびヒト対象において、O-GlcNAcアーゼ酵素を選択的に阻害する方法を提供する。別の実施形態において、本発明は、動物対象、例えば、獣医学的対象およびヒト対象において、タウポリペプチドのリン酸化を阻害する、またはNFTの形成を阻害する方法を提供する。

## 【0040】

特定の実施形態において、本発明は、式(1)：

## 【化6】



40

50

により一般的に記載される化合物、ならびにその塩、プロドラッグおよび立体異性体を提供する。

【0041】

式(1)の記載において:  $R^1$ はそれぞれ独立して非妨害性の置換基であり得;  $R^2$ はアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $OR^4$ 、 $NR^4_2$ または $NR^4OR^4$ であり得、それぞれ非妨害性の置換基により置換されていてもよく、ここで $R^4$ はそれぞれ独立して非妨害性の置換基であり得;  $R^3$ は $OR^4$ 、 $N_3$ または $NR^4_2$ であり得、ここで $R^4$ はそれぞれ独立して非妨害性の置換基であり得る。いくつかの実施形態において、それぞれの $R^1$ は連結してさらなる環構造を形成してもよい。別の実施形態において、 $R^3$ が $OR^4$ である場合、 $OR^4$ 基はいずれかの $R^1$ と連結してさらなる環構造を形成してもよい。10

【0042】

上記式(1)において、必要に応じて置換されるそれぞれの部分は1以上の非妨害性の置換基により置換されていてもよい。例えば、必要に応じて置換されるそれぞれの部分は、1以上の無機置換基; ホスホリル; ハロ;  $=O$ ;  $=NR^5$ ;  $OR$ ; 必要に応じて1以上のP、N、OまたはSを含有し必要に応じてハロによって置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキルまたは $C_{2-10}$ アルケニル;  $CN$ ; 必要に応じて置換されるカルボニル;  $NR^5_2$ ;  $C=NR^5$ ; 必要に応じて置換される炭素環または複素環; または必要に応じて置換されるアリールもしくはヘテロアリール、によって置換されていてもよい。 $R^5$ はアルキル、分枝アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり得る。20

【0043】

いくつかの実施形態において、式(1)に記載の $R^1$ は、水素または水素以外の1-20原子を含む置換基のいずれかであり得る。いくつかの実施形態において、 $R^1$ はH、アルキルまたは $C(O)R^5$ であり得、ここで $R^5$ はアルキル、分枝アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり得る。いくつかの実施形態において、 $R^1$ はHまたは $C(O)CH_3$ であり得る。

【0044】

いくつかの実施形態において、式(1)に記載の $R^2$ は、必要に応じて置換されるアルキル、 $OR$ 、 $NR^2_2$ または $NR^6OR^6$ であり得、ここで $R^6$ はH、アルキル、分枝アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり得る。いくつかの実施形態において、 $R^2$ は $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $(CH_2)_2CH=CH_2$ 、 $(CH_2)_2CH=CHCH_3$ 、 $CH_2OCH_3$ 、 $(CH_2)_2CF_3$ 、シクロプロピルメチル、フェニル、ベンジル、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $NH(CH_2)_2CH_3$ 、 $NH(CH_2)_3CH_3$ 、 $NHCH_2CH=CH_2$ 、 $NH$ シクロプロピル、 $NHCH_2CH_2F$ 、 $NHCH_2CHF_2$ 、 $NHCH_2CF_3$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2O$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $NHOCH_3$ 、 $OCH_3$ または $(CH_2)_2CH_3$ であり得る。30

【0045】

いくつかの実施形態において、式(1)に記載の $R^3$ は、 $OR$ 、 $N_3$ または $NR^7_2$ であり得、ここで $R^7$ はH、アルキル、分枝アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり得る。いくつかの実施形態において、 $R^3$ は $OH$ 、 $OC(O)CH_3$ 、 $N_3$ または $NH_2$ であり得る。

【0046】

本発明の特定の実施形態において、式(1)の化合物は表1に記載の1以上の化合物を含む。

10

20

30

40

【表1-1】

表1

化合物	名称	構造式
1	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(フルオロメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート	
2	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(フルオロメチル)-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール	
3	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ジフルオロメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート	
4	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(ジフルオロメチル)-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール	
5	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(トリフルオロメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート	
6	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(トリフルオロメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール	

【0047】

【表1-2】

7	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ブタ-3-エニル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		
8	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(ブタ-3-エニル)-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		10
9	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(E, Z)-(ペンタ-3-エニル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		20
10	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(E, Z)-(ペンタ-3-エニル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		30
11	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(メトキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		

【0048】

【表1-3】

12	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		
13	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		10
14	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		20
15	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(シクロプロピルメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		
16	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(シクロプロピルメチル)-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		30
17	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-フェニル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		40

【0049】

【表1-4】

18	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-フェニル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		
19	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-ベンジル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		10
20	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		20
21	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-アミノ-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		
23	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(メチルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		30

【0050】

【表1-5】

24	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(エチルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		
25	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		10
27	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(プロピルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		20
29	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(ブチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		
30	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(アリルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		30
31	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(アリルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		40

【0051】

【表1-6】

32	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(シクロプロピルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		
33	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(シクロプロピルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		10
34	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2-フルオロエチルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		20
35	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(2-フルオロエチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		30
36	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2, 2-ジフルオロエチルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		

【0052】

【表1-7】

37	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(2, 2-ジフルオロエチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		
38	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		10
39	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		20
40	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(2-アセトキシエチルアミノ)-5-(アセトキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		30
41	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		

【0053】

【表1-8】

44	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(エチル(メチル)アミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		
45	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(エチル(メチル)アミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		10
46	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(メトキシアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		20
47	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		
48	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-メトキシ-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		30
49	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		40

【0054】

【表1 - 9】

50	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アジドメチル)-2-プロピル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール	
51	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アミノメチル)-2-プロピル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール	

## 【0055】

本発明の別の実施形態において、式(1)の化合物は表2に記載の1以上の化合物を含む。

【表2-1】

表2

化合物	名称	構造式
22	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(メチルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート	
26	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(プロピルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート	
28	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ブチルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート	
42	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ジメチルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート	
43	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール	

【0056】

10

20

30

40

【表2-2】

52	(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		
53	(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-メチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		10
54	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		
55	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-メチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		20
56	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-ヘプチル-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		30
57	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-ヘプチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		40

【0057】

【表2-3】

58	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(プロモメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		
59	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ジプロモメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		10
60	2-((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-6, 7-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-2-イル)エチルホスホン酸水素メチル		20
61	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2-(ヒドロキシメトキシ)ホスホリル)エチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		30
62	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2-(ジメトキシホスホリル)エチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		40

【0058】

【表2-4】

63	<p>(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-((ジエトキシホスホリル)メチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート</p>		10
64	<p>2-((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-6, 7-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-2-イル)エチルホスホン酸水素オクチル</p>		
65	<p>(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2-(ヒドロキシ(オクチルオキシ)ホスホリル)エチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート</p>		20
66	<p>(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2-(メトキシ(オクチルオキシ)ホスホリル)エチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート</p>		30
67	<p>(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(イソプロピルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート</p>		40

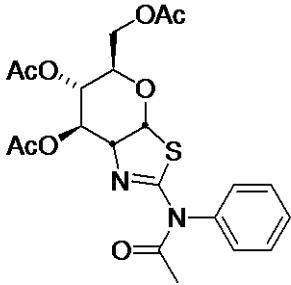
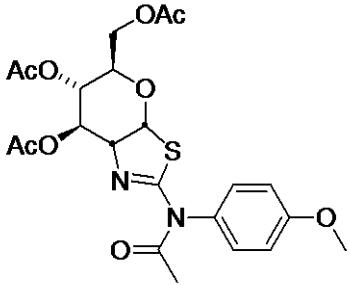
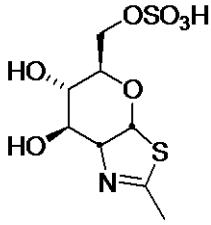
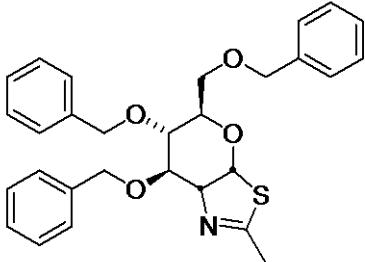
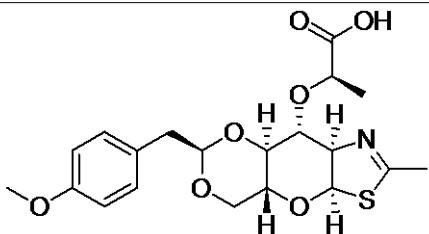
【0059】

【表2-5】

68	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(シクロヘキシリノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		10
69	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ベンジルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		10
70	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(フェニルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		20
71	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(フェニルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		30
72	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(4-メトキシフェニルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール		30
73	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(4-メトキシフェニルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		40

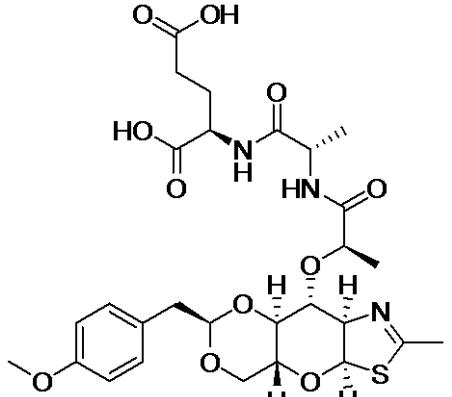
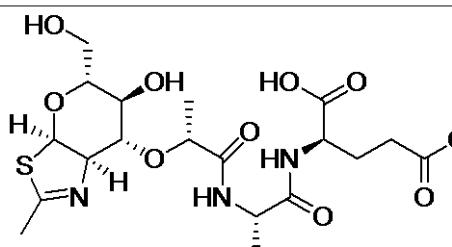
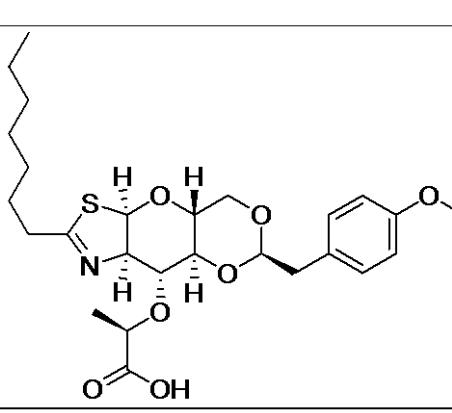
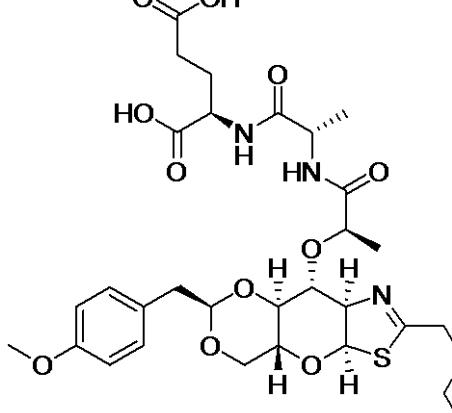
【0060】

【表2-6】

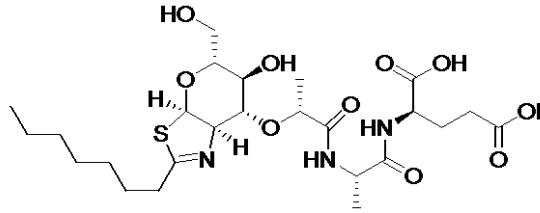
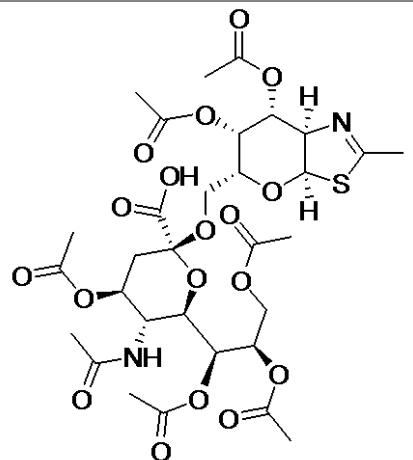
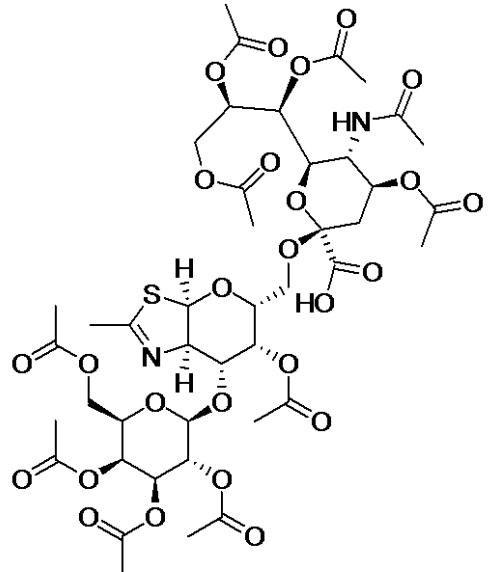
74	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(N-フェニルアセトアミド)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		
75	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(N-(4-メトキシフェニル)アセトアミド)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		10
76	硫酸水素((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-6, 7-ジヒドロキシ-2-メチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-5-イル)メチル		20
77	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-6, 7-ビス(ベンジルオキシ)-5-(ベンジルオキシメチル)-2-メチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール		
78	(2R)-2-[[ (3aR, 4aR, 7R, 8aS, 9R, 9aR)-3a, 4a, 5, 8a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-7-[ (4-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル[1, 3]ジオキシノ[4', 5':5, 6]ピラノ[3, 2-d]チアゾール-9-イル]オキシ]-プロパン酸		30

【0061】

【表 2 - 7】

79	N-[ (2R)-2-[[ (3aR, 4aR, 7R, 8aS, 9R, 9aR)-3a, 4a, 5, 8a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-7-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル[1, 3]ジオキシノ[4', 5' :5, 6]ピラノ[3, 2-d]チアゾール-9-イル]オキシ]-1-オキソプロピル]-L-アラニル-D-グルタミン酸		10
80	N-[ (2R)-1-オキソ-2-[[ (3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-3a, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-5H-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-7-イル]オキシ]プロピル]-L-アラニル-D-グルタミン酸		20
81	(2R)-2-[[ (3aR, 4aR, 7R, 8aS, 9R, 9aR)-2-ヘプチル-3a, 4a, 5, 8a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-7-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル[1, 3]ジオキシノ[4', 5' :5, 6]ピラノ[3, 2-d]チアゾール-9-イル]オキシ]-プロパン酸		30
82	N-[ (2R)-2-[[ (3aR, 4aR, 7R, 8aS, 9R, 9aR)-2-ヘプチル-3a, 4a, 5, 8a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-7-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2-メチル[1, 3]ジオキシノ[4', 5' :5, 6]ピラノ[3, 2-d]チアゾール-9-イル]オキシ]-1-オキソプロピル]-L-アラニル-D-グルタミン酸		40

【表2-8】

83	N-[(2R)-2-[[[(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-ヘプチル-3a,6,7,7a-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-5H-ピラノ[3,2-d]チアゾール-7-イル]オキシ]-1-オキソプロピル]-L-アラニル-D-グルタミン酸		
84	N-アセチル-2-O-[[[(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-ビス(アセチルオキシ)-3a,6,7,7a-テトラヒドロ-2-メチル-5H-ピラノ[3,2-d]チアゾール-5-イル]メチル]- $\alpha$ -ノイラミン酸4,7,8,9-テトラアセテート		10
85	N-アセチル-2-O-[[[(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(アセチルオキシ)-3a,6,7,7a-テトラヒドロ-2-メチル-7-[(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)オキシ]-5H-ピラノ[3,2-d]チアゾール-5-イル]メチル]- $\alpha$ -ノイラミン酸4,7,8,9-テトラアセテート		20 30

## 【0063】

本発明の別の実施形態において、式(1)の化合物は表3に記載の1以上の化合物を含む。

【表3-1】

表3

化合物	名称	構造式
86	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-エチル-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール	
87	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-ブロピル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール	
88	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール	
89	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-ペニチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール	
90	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-イソプロピル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール	
91	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール	

【0064】

【表3-2】

92	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-エチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		
93	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-ブロピル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		10
94	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-ブチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		20
95	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-ベンチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		
96	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-イソプロピル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		30
97	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-イソブチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート		40

【0065】

本発明の別の実施形態において、表1、2または3に記載の1以上の化合物は、式(1)に記載の化合物から特に除外される。本発明の別の実施形態において、表1、2または3に記載の1以上の化合物の特定の立体異性体または鏡像異性体は、式(1)に記載の化合物から特に除外される。本発明の別の実施形態において、表1、2または3に記載の1以上の化合物の特定の前駆体は、式(1)に記載の化合物から特に除外される。

【0066】

いくつかの実施形態において、それぞれのR<sup>1</sup>がHでありR<sup>3</sup>がOHである場合、R<sup>2</sup>はCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH(フェニル)、NH(4-メトキシフェニル)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OH)(OCH<sub>3</sub>)または(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OH)(O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>)ではない。

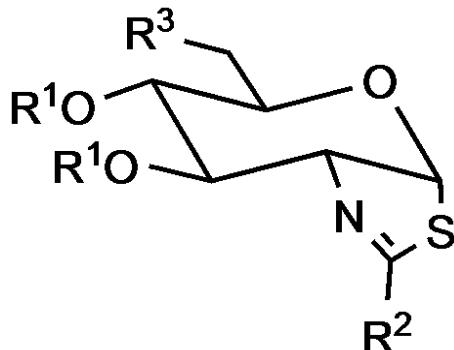
## 【0067】

別の実施形態において、それぞれのR<sup>1</sup>がCOCH<sub>3</sub>であり、R<sup>3</sup>がOC(O)CH<sub>3</sub>である場合、R<sup>2</sup>はCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH(フェニル)、NH(4-メトキシフェニル)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OH)(OCH<sub>3</sub>)、および(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OH)(O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>)、NHCH<sub>3</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、NH(シクロヘキシル)、NH(ベンジル)、CH<sub>2</sub>Br、CHBr<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>P(O)(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OCH<sub>3</sub>)(O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>)、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P(O)(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(COCH<sub>3</sub>)(フェニル)、およびN(COCH<sub>3</sub>)(4-メトキシフェニル)を除くものである。

## 【0068】

当業者であれば分かるように、上記の式(1)は、あるいは以下のようにも表すことができる：

## 【化7】



10

20

## 【0069】

本明細書において用いる場合、単数形の「a」、「an」および「the」には、文脈に格別の断りが明確にない限り、複数の対象が含まれる。例えば、「化合物(a compound)」は1以上のかかる化合物を意味し、「酵素(the enzyme)」は特定の酵素ならびに他のファミリーのメンバーおよび当業者に知られるその等価物を含む。

30

## 【0070】

本出願を通して、「化合物(compoundまたはcompounds)」なる用語は本明細書において説明される化合物を意味し、その化合物の前駆体および誘導体(アシル保護性誘導体など)、およびその化合物の医薬上許容される塩、前駆体および誘導体が含まれることを意図している。本発明はまた、本化合物のプロドラッグ、本化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物、ならびに本化合物のプロドラッグおよび医薬上許容される担体を含む医薬組成物も含む。

## 【0071】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は全て、少なくとも1つのキラル中心を含有する。いくつかの実施形態において、本発明による化合物を含む製剤、調製物および組成物は、立体異性体の混合物、個々の立体異性体、および鏡像異性体の混合物、および複数の立体異性体の混合物を含む。一般に、本化合物はいずれかの目的とするキラル純度にて供給され得る。

40

## 【0072】

一般に、「非妨害性の置換基」は、存在しても式(1)の化合物のO-GlcNAcアーゼ酵素の活性を変調させる能力を破壊しない置換基である。具体的には、O-GlcNAcアーゼ酵素の活性の変調剤(modulator)としての本化合物の有効性は置換基の存在によって損なわれない。

## 【0073】

50

適切な非妨害性の置換基には以下が含まれる：H、アルキル（C<sub>1-10</sub>）、アルケニル（C<sub>2-10</sub>）、アルキニル（C<sub>2-10</sub>）、アリール（5-12員）、アリールアルキル、アリールアルケニル、またはアリールアルキニル（それぞれ必要に応じてO、S、PおよびNから選択される1以上のヘテロ原子を含有してもよく、それぞれ例えは=Oによってさらに置換されてもよい）；または必要に応じて置換された形態のアシリル、アリールアシリル、アルキル-、アルケニル-、アルキニル-またはアリールスルホニル、および、それらのアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリール部分にヘテロ原子を含有する形態。他の非妨害性の置換基には、=O、=NR、ハロ、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、OR、SR、NR<sup>2</sup>、N<sub>3</sub>、COOR、およびCONR<sup>2</sup>が含まれ、ここでRはHまたはアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールまたはヘテロアリールである。置換される原子がCである場合、置換基には、上に列記した置換基に加え、ハロ、OOCR、NROCRが含まれてもよく、ここでRはHまたは上記の置換基である。

## 【0074】

「アルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、不飽和結合を含まず、例えば1~10の炭素原子を含み、分子の残りと単結合によって結合している直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味する。本明細書において格別に断りのない限り、アルキル基は必要に応じて本明細書に記載の1以上の置換基により置換され得る。本明細書において格別に断りのない限り、置換はアルキル基のいずれかの炭素上に起こり得ると解されたい。

## 【0075】

「アルケニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含み、例えば2~10の炭素原子を含み、単結合または二重結合によって分子の残りと結合している、直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味する。本明細書において格別に断りのない限り、アルケニル基は必要に応じて本明細書に記載の1以上の置換基によって置換され得てもよい。本明細書において格別に断りのない限り、置換はアルケニル基のいずれかの炭素上に起こり得ると解されたい。

## 【0076】

「アルキニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも1つの三重結合を含有し、例えば2~10の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味する。本明細書において格別に断りのない限り、アルキニル基は必要に応じて本明細書に記載の1以上の置換基により置換され得てもよい。

## 【0077】

「アリール」は、例えば5-12員を含むフェニルまたはナフチル基を意味する。本明細書において格別に断りのない限り、「アリール」なる用語は、必要に応じて本明細書に記載の1以上の置換基により置換されたアリール基を含むことを意味する。

## 【0078】

「アリールアルキル」は、式-R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>の化学基を意味し、ここでR<sub>a</sub>は本明細書に記載のアルキル基であり、R<sub>b</sub>は本明細書に記載の1以上のアリール部分である。アリール基は必要に応じて本明細書に記載のように置換され得てもよい。

## 【0079】

「アリールアルケニル」は、式-R<sub>c</sub>R<sub>b</sub>の化学基を意味し、ここでR<sub>c</sub>は本明細書に記載のアルケニル部分であり、R<sub>b</sub>は本明細書に記載の1以上のアリール基である。アリール基およびアルケニル基は必要に応じて本明細書に記載のように置換され得てもよい。

## 【0080】

「アシリル」は、式-C(O)R<sub>a</sub>の化学基を意味し、ここでR<sub>a</sub>は本明細書に記載のアルキル基である。アルキル基は必要に応じて本明細書に記載のように置換され得てもよい。

## 【0081】

「アリールアシリル」は式-C(O)R<sub>b</sub>の化学基を意味し、ここでR<sub>b</sub>は本明細書に記載のアリール基である。アリール基は必要に応じて本明細書に記載のように置換され得てもよい。

## 【0082】

10

20

30

40

50

「シクロアルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、例えば3~15の炭素原子を有し、飽和であり、分子の残りと単結合によって結合している安定な一価の単環式、二環式または三環式炭化水素基を意味する。本明細書において格別に断りのない限り、「シクロアルキル」なる用語は、必要に応じて本明細書に記載のように置換されたシクロアルキル基を含むことを意味する。

【0083】

「環構造」は、必要に応じて置換されていてもよいシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはいずれかの環構造を意味する。

【0084】

「任意の(optional)」または「必要に応じて(optional)」は、その後に記載される事象または状況が起こっても、起こらなくてもよいこと、また、その記述がその事象または状況が起こる例および起こらない例を含むことを意味する。例えば、「必要に応じて置換されるアルキル」は、アルキル基が置換されていても、置換されていなくてもよいこと、また、その記述が置換されたアルキル基および置換を有さないアルキル基の両方を含むことを意味する。必要に応じて置換されるアルキル基の例には、限定しないが、メチル、エチル、プロピルなどが含まれ、シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなども含まれる；必要に応じて置換されるアルケニル基の例には、アリル、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニル、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなどが含まれる。いくつかの実施形態において、必要に応じて置換されるアルキルおよびアルケニル基には、C<sub>1~6</sub>アルキルまたはアルケニルが含まれる。

10

【0085】

「ハロ」はプロモ、クロロ、フルオロ、ヨードなどを意味する。いくつかの実施形態において、適切なハロゲンにはフッ素または塩素が含まれる。

【0086】

アミノ基はまた、化学基、例えば、必要に応じて置換されるアルキル基(C<sub>1~10</sub>アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピルなど)を含む)；必要に応じて置換されるアルケニル基、例えば、アリル、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど、または必要に応じて置換されるシクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど、により1回または2回置換されて二級または三級アミンを形成してもよい。これらの場合、C<sub>1~6</sub>アルキル、アルケニルおよびシクロアルキルが好ましい。アミン基はまた、必要に応じて、芳香族性または複素環基、アラルキル(例えば、フェニルC<sub>1~4</sub>アルキル)またはヘテロアルキル、例えば、フェニル、ピリジン、フェニルメチル(ベンジル)、フェネチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチルなどによって置換されてもよい。複素環基は1-4ヘテロ原子を含む5または6員環であり得る。

30

【0087】

アミノ基は、必要に応じて置換されるC<sub>2~4</sub>アルカノイル、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど、またはC<sub>1~4</sub>アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)またはカルボニルまたはスルホニル置換芳香族環または複素環、例えば、ベンゼンスルホニル、ベンゾイル、ピリジンスルホニル、ピリジンカルボニルなどによって置換されてもよい。それらの複素環は本明細書に記載されている通りである。

40

【0088】

必要に応じて置換されるカルボニル基、またはスルホニル基の例には、本明細書に記載のように、様々なヒドロカルビル、例えば、アルキル、アルケニル、および5-6員单環式芳香族基(例えば、フェニル、ピリジルなど)から形成されたかかる化学基の必要に応じて置換された形態が含まれる。

【0089】

治療の指標

50

本発明は、O-GlcNAcアーゼ酵素またはO-GlcNAc修飾タンパク質レベルにより、直接または間接的に変調する症状、例えば、O-GlcNAcアーゼ酵素の阻害またはO-GlcNAc修飾タンパク質レベルの上昇により利益が得られる症状を処置する方法を提供する。そのような症状には、限定しないが、タウオパチー、例えば、アルツハイマー病、神経変性疾患、心臓脈管疾患、炎症を伴う疾患、免疫抑制を伴う疾患および癌が含まれる。本発明の化合物はまた、O-GlcNAcアーゼの欠乏もしくは過剰発現またはO-GlcNAcの蓄積もしくは枯渇に関連する疾患または障害、あるいはグリコシダーゼ阻害治療に反応するいずれかの疾患または障害の処置に有用である。そのような疾患および障害には、限定しないが、神経変性障害、例えば、アルツハイマー病(AD)および癌が含まれる。そのような疾患および障害には、酵素OGTアーゼの蓄積または欠乏に関連する疾患または障害も含まれ得る。O-GlcNAc残基により修飾される(その修飾の調節不全により疾患または病態が起こる)タンパク質を発現する標的細胞を保護するまたは処置する方法も含まれる。「処置」なる用語は本明細書において用いられる場合、治療、予防および寛解を含む。

#### 【0090】

別の実施形態において、本発明は、動物対象、例えば獣医学的対象およびヒト対象において、タンパク質のO-GlcNAc修飾レベルを高めるまたは上昇させる方法を提供する。このO-GlcNAcレベルの上昇は、アルツハイマー病の予防または処置；他の神経変性疾患(例えばパーキンソン病、ハンチントン病)の予防または処置；神経保護効果の提供；心臓組織の損傷の防止；および炎症または免疫抑制を伴う疾患の処置に有用であり得る。

#### 【0091】

別の実施形態において、本発明は、動物対象、例えば獣医学的対象およびヒト対象においてO-GlcNAcアーゼ酵素を選択的に阻害する方法を提供する。

#### 【0092】

別の実施形態において、本発明は、動物対象、例えば獣医学的対象およびヒト対象においてタウポリペプチドのリン酸化を阻害する、またはNFTの形成を阻害する方法を提供する。従って、本発明の化合物はADおよび他のタウオパチーの研究および処置に用い得る。

#### 【0093】

一般に、本発明の方法は、本発明による化合物、例えば治療上有効量の式(1)の化合物を含む医薬組成物を、必要とする対象に投与することにより、または細胞またはサンプルと接触させることにより達成される。さらに具体的には、それらはタンパク質のO-GlcNAc修飾の調節が関与している障害、または本明細書に記載のいずれかの症状の処置に有用である。目的の疾患状態には、微小管結合タンパク質タウの異常な高リン酸化が病変形成に関与するアルツハイマー病(AD)および関連する神経変性タウオパチーが含まれる。いくつかの実施形態において、本化合物は、タウ上の上昇したO-GlcNAcレベルを維持することにより、タウの高リン酸化を阻止するのに用いることができ、これにより治療の利益が得られる。

#### 【0094】

本発明の化合物により処置され得るタウオパチーには以下が含まれる：アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALSci)、嗜銀顆粒性認知症、Bluit病、大脳皮質基底核変異症(CBD)、拳闘家認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症(FTDP-17)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、ニアダループ人パーキンソニズム、ハラー・ホルデン・スパツツ病(脳の鉄沈着を伴う神経変性1型)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン・ピック病(C型)、淡蒼球・橋・黒質の変性、グアムのパーキンソン認知症複合、ピック病(PiD)、脳炎後パーキソニズム(PEP)、プリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、致死性家族性不眠症およびクールー病を含む)、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上性麻痺(PSP)、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎および神経原線維型認知症。

#### 【0095】

10

20

30

40

50

本発明の化合物はまた、組織損傷またはストレスを伴う症状の処置、細胞の刺激、または細胞分化の促進にも有用である。従って、いくつかの実施形態において、本発明の化合物を用いると、心臓組織のストレスを伴う様々な症状または医学的手技（虚血；出血；血液量減少性ショック；心筋梗塞；心血管インターベンション処置；心臓バイパス術；線溶療法；血管形成術；およびステント留置を含むがこれに限定されない）において治療の利益を提供し得る。

【0096】

0-GlcNAcアーゼ活性を選択的に阻害する化合物は、以下を含むがこれらに限定されない、炎症を伴う疾患の処置に用いられ得る：炎症性またはアレルギー性疾患、例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、アテロ-ム性動脈硬化症、間質性肺疾患（ILD）（例えば、特発性肺線維症、または関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎もしくは皮膚筋炎を伴うILD）；全身性アナフィラキシーまたは過敏性反応、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー；自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶反応（同種移植片拒絶反応または移植片対宿主病を含む）；炎症性腸疾患、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎；脊椎関節症；強皮症；乾癬（T細胞媒介性乾癬を含む）および炎症性皮膚疾患、例えば、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、じん麻疹；血管炎（例えば、壊死性、皮膚性および過敏性血管炎）；好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎；および癌。

10

20

【0097】

さらに、タンパク質の0-GlcNAc修飾レベルに影響する化合物は、例えば、免疫抑制を引き起こす、化学療法、放射線治療、創傷治癒を促進する処置および熱傷の処置、自己免疫疾患の治療または他の薬物療法（例えば、副腎皮質ステロイド療法）または自己免疫疾患および移植／移植片拒絶反応の処置に用いる従来の薬物の組み合わせの治療を受けている個体における免疫抑制；あるいは受容体機能の先天性の欠損または他の原因による免疫抑制、を伴う疾患の処置に用いられ得る。

【0098】

本発明の化合物は、パーキンソン病およびハンチントン病を含む神経変性疾患の処置に有用であり得る。処置し得る他の症状は、タンパク質の翻訳後0-GlcNAc修飾レベルにより誘発される、影響を受ける、またはいかなる様式であれ相関する症状である。本発明の化合物は、そのような症状、限定しないが特にタンパク質上の0-GlcNAcレベルとの関連が証明されている以下の症状の処置に有用であり得ることが予想される：移植片拒絶反応、限定しないが特に臓器移植、例えば、心臓、肺、肝臓、腎臓および膵臓移植（例えば、腎臓および肺の同種異系移植）；癌、限定しないが特に乳房、肺、前立腺、膵臓、結腸、直腸、膀胱、腎臓、卵巣の癌；ならびに非ホジキンリンパ腫およびメラノーマ；てんかん、痛み、または卒中、例えば、卒中後の神経保護。

30

【0099】

医薬組成物および獣医学的組成物、用量および投与

本発明による化合物、または本発明による使用のための化合物を含む医薬組成物は、本発明の範囲内にあることを意図する。いくつかの実施形態において、有効量の式（1）の化合物を含む医薬組成物を提供する。

40

【0100】

式（1）の化合物およびそれらの医薬上許容される塩、立体異性体、溶媒和物および誘導体は、ヒトを含む動物において薬理学的活性を有するので有用である。いくつかの実施形態において、本発明による化合物は、対象に投与した際、血漿において安定である。

【0101】

いくつかの実施形態において、本発明による化合物、または本発明による使用のための化合物は、他のいずれかの活性薬または医薬組成物と組み合わせて提供され得、ここでかかる併用療法は0-GlcNAcアーゼ活性を変調する、例えば、神経変性、炎症性、心臓脈管も

50

しくは免疫調節性疾患または本明細書に記載のいずれかの症状を処置するのに有用なものである。いくつかの実施形態において、本発明による化合物、または本発明による使用のための化合物は、アルツハイマー病の予防または処置において有用な1以上の薬剤と組み合わせて提供され得る。そのような薬剤の例には、限定しないが以下が含まれる：

【0102】

- ・アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (AChEI)、例えば、アリセプト (Aricept) (登録商標) (ドネペジル (Donepezil))、エクセロン (Exelon) (登録商標) (リバストグミン (Rivastigmine))、ラザダイン (Razadyne) (登録商標) (ラザダインER (Razadyne ER) (登録商標))、レミニール (Reminyl) (登録商標)、ニバリン (Nivalin) (登録商標)、ガランタミン (Galantamine) )、コグネックス (Cognex) (登録商標) (タクリン (Tacrine) )、ディメボン (Dimebon)、ヒューペルジンA (Huperzine A)、フェンセリン (Phenserine)、Debio-9902 SR (ZT-1 SR)、ザナペジル (Zanapezil) (TAK 0147)、ガンスチグミン (ganstigmine)、NP7557など；

- ・NMDA受容体拮抗剤、例えば、ナメンダ (Namenda) (登録商標) (Axura (登録商標) )、Akatinol (登録商標)、エビクサ (Ebixa) (登録商標)、メマンチン (Memantine) )、ディメボン、SGS-742、ネラメキサン (Neramexane)、Debio-9902 SR (ZT-1 SR) など；

- ・ガンマ-セクレターゼ阻害剤および/または変調剤、例えば、FlurizanTM (Tarenflurbil)、MPC-7869、R-フルルビプロフェン (R-flurbiprofen) )、LY450139、MK 0752、E210 1、BMS-289948、BMS-299897、BMS-433796、LY-411575など；

- ・ベータ-セクレターゼ阻害剤、例えば、ATG-Z1など；

- ・-セクレターゼ活性化剤、例えば、NGX267など；

【0103】

- ・アミロイド- 凝集および/または線維形成阻害剤、例えば、Alzhemed (商標) (3AP S、トラミプロセート (Tramiprosate)、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸)、AL-108、AL-208、AZD-103、PBT2、セレクト (Cereact)、ONO-2506P0、PPI-558など；

- ・タウ凝集阻害剤、例えば、メチレンブルーなど；

- ・微小管安定剤、例えば、AL-108、AL-208、パクリタキセルなど；

- ・RAGE阻害剤、例えば、TTP488など；

- ・5-HT1a受容体拮抗剤、例えば、キサリプロデン (Xaliproden)、レコゾタン (Lecozotan) など；

- ・5-HT4受容体拮抗剤、例えば、PRX-03410など；

- ・キナーゼ阻害剤、例えば、SRN-003-556、amfurindamide、LiCl、AZD1080、NP031112、SAR-502250など；

- ・ヒト化モノクローナル抗A 抗体、例えば、バピネオズマブ (Bapineuzumab) (AAB-001)、LY2062430、RN1219、ACU-5A5など；

【0104】

- ・アミロイドワクチン、例えば、AN-1792、ACC-001

- ・神経保護剤、例えば、Cerebrolysin、AL-108、AL-208、ヒューペルジンAなど；

- ・L-型カルシウムチャネル拮抗剤、例えば、MEM-1003など；

- ・ニコチン受容体拮抗剤、例えば、AZD3480、GTS-21など；

- ・ニコチン受容体刺激剤、例えば、MEM 3454、ネフィラセタム (Nefiracetam) など；

- ・ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (PPAR) ガンマ刺激剤、例えば、アバンディア (Avandia) (登録商標) (ロシグリタゾン (Rosiglitazone) ) など；

- ・ホスホジエステラーゼIV (PDE4) 阻害剤、例えば、MK-0952など；

- ・ホルモン補充療法、例えば、エストロゲン (プレマリン (Premarin) ) など；

【0105】

- ・モノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害剤、例えば、NS2330、ラサギリン (Rasagiline) (アジレクト (Azilect) (登録商標) )、TVP-1012など；

- ・AMPA受容体変調剤、例えば、Ampalex (CX 516) など；

10

20

20

30

40

50

- ・神経成長因子またはNGF増強剤、例えば、CERE-110 (AAV-NGF)、T-588、T-817MAなど；
- ・脳下垂体による黄体形成ホルモン (LH) の放出を防止する薬剤、例えば、ロイプロリド (VP-4896) など；
- ・GABA受容体変調剤、例えば、AC-3933、NGD 97-1、CP-457920など；
- ・ベンゾジアゼピン受容体逆刺激薬、例えば、SB-737552 (S-8510)、AC-3933など；
- ・ノルアドレナリン放出剤、例えば、T-588、T-817MAなど。

#### 【0106】

本発明による化合物、または本発明による使用のための化合物の、アルツハイマー病薬剤との組合せは、本明細書に記載の例に限定されず、アルツハイマー病の処置に有用なあらゆる薬剤との組み合わせを含むと理解されたい。本発明による化合物、または本発明による使用のための化合物と、他のアルツハイマー病薬剤との組合せは、別々にまたは共に投与され得る。一方の薬剤は、他方の薬剤の投与の前に、同時に、または後に投与され得る。

10

#### 【0107】

別の実施形態において、本化合物は、対象へ投与した後に本化合物を放出する「プロドラッグ」または保護された形態として供給し得る。例えば、本化合物は、体液、例えば血流において加水分解により分離されることにより活性化合物を放出する保護基、または体液において酸化または還元されて化合物を放出する保護基を担持していてもよい。従って、「プロドラッグ」は、生理学的条件下において、または加溶媒分解により、本発明の生物学的に活性な化合物へと変換され得る化合物を示すことを意図している。よって、「プロドラッグ」なる用語は、本発明の化合物の医薬上許容される代謝前駆体を意味する。プロドラッグは必要とする対象へ投与する際には不活性であり得るが、イン・ビボにおいて本発明の活性な化合物へと変換される。プロドラッグは典型的には、イン・ビボにおいて、例えば血液における加水分解により素早く変換され、本発明の親化合物を産生する。プロドラッグ化合物により、対象において溶解性、組織適合性または徐放性という利点がしばしば得られる。

20

#### 【0108】

「プロドラッグ」なる用語は、プロドラッグを対象に投与した際にイン・ビボにおいて本発明の活性化合物を放出する、共有結合したいずれかの担体を含むことも意図している。本発明の化合物のプロドラッグは、本発明の化合物に存在する官能基を修飾することにより調製することができ、その修飾はルーチン的な操作により、またはイン・ビボにおいて、切断されて本発明の親化合物となる。哺乳類対象へ投与されると切断されるいずれかの化学基とヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基が結合している本発明の化合物もプロドラッグに含まれ、切断されるとそれぞれ遊離のヒドロキシ、遊離のアミノまたは遊離のメルカプト基が形成される。プロドラッグの例には、限定しないが、本発明の化合物における、アルコールの、酢酸、ギ酸および安息香酸誘導体、ならびにアミン官能基の、アセトアミド、ホルムアミドおよびベンズアミド誘導体などが含まれる。

30

#### 【0109】

プロドラッグの考察は「Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design (スミスとウィリアムズの薬物設計原理入門)」H.J. Smith, Wright、第2版、London (1988)；Bundgaard, H.、「Design of Prodrugs (プロドラッグの設計)」(1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)；「The Practice of Medicinal Chemistry (医化学の実践)」、Camille G. Wermuthら、第31章、(Academic Press, 1996)；「A Textbook of Drug Design and Development (薬物設計および開発の教科書)」、P. Krosgaard-LarsonとH. Bundgaard編、第5章、113-191頁 (Harwood Academic Publishers, 1991)；Higuchi, Tら、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems (新規な輸送系としてのプロドラッグ)」、A.C.S. Symposium Series、第14巻；または「Bioreversible Carriers in Drug Design (薬物設計における生体可逆的担体)」、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987に見ることができ、これらは全

40

50

て参照により本明細書に完全に組み込まれる。

【0110】

本発明の化合物の適切なプロドラッグの形態には、R<sup>1</sup>がC(O)Rであり、R<sup>3</sup>がOC(O)Rであり、ここでRは必要に応じて置換されるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールまたはヘテロアリールである実施形態が含まれる。これらの場合、エステル基がイン・ビボにおいて（例えば体液において）加水分解され、R<sup>1</sup>がHでありR<sup>3</sup>がOHである活性化合物が放出され得る。好ましい本発明のプロドラッグの実施形態はR<sup>1</sup>がC(O)CH<sub>3</sub>であり、R<sup>3</sup>がOC(O)CH<sub>3</sub>である式（1）の化合物である。

【0111】

本発明による化合物、または本発明による使用のための化合物は、リポソーム、アジュバント、またはいずれかの医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤の存在下、対象、例えば、哺乳動物、例えば、ヒト、ウシ、ヒツジなどへの投与に適した形態にて、単独で、または他の化合物と組み合わせて提供することができる。必要であれば、本発明の化合物による処置は、本明細書に記載の治療の指標において、より伝統的な治療法および既存の治療法と組み合わせてもよい。本発明による化合物は、慢性的にまたは断続的に提供され得る。「慢性的」投与は、初期の治療効果（活性）を長期間維持するための、急性様式とは対照的な持続性様式における化合物の投与を意味する。「断続的」投与は、中断なしに継続的に行うのではなく、全体として周期的な処置である。「投与（administration）」、「投与可能な（administrable）」または「投与する（administering）」なる用語は、本明細書において用いる場合、本発明の化合物を、処置を必要とする対象へ提供することを意味すると理解されたい。

【0112】

「医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤」には、限定しないが、例えば、米国食品医薬局（United States Food and Drug Administration）または他の行政機関によりヒトまたは家畜における使用に許容されることを承認された、いずれかのアジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤（glidant）、甘味剤、希釈剤、保存剤、色素／着色剤、調味剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒または乳化剤が含まれる。

【0113】

本発明の化合物は医薬上許容される塩の形態にて投与され得る。そのような場合、本発明による医薬組成物は、かかる化合物の塩、好ましくは当分野において既知の生理学的に許容される塩を含み得る。いくつかの実施形態において、「医薬上許容される塩」なる用語は本明細書において用いられる場合、塩の形態にて用いられる式（1）の化合物を含む活性成分を意味し、特にその塩の形態により、遊離形態の活性成分または先に報告された他の塩形態と比較して、改善された薬物動力学的特性が活性成分に与えられるものである。

【0114】

「医薬上許容される塩」は、酸および塩基付加塩の両方を含む。「医薬上許容される酸付加塩」は、生物学的でない、あるいは望ましくない遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、および有機酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などと形成される、それらの塩を意味する。

【0115】

「医薬上許容される塩基付加塩」は、生物学的でない、あるいは望ましくない遊離酸の生物学的有効性および特性を保持する、それらの塩を意味する。これらの塩は無機塩基または有機塩基の遊離酸への付加により調製される。無機塩基に由来する塩には、限定しないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などが含まれる。好ましい無機塩は、アンモニウ

10

20

30

40

50

ム、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩である。有機塩基に由来する塩には、限定しないが、一級、二級および三級アミン、置換アミン（天然置換アミンを含む）、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシリルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン（hydrabamine）、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が含まれる。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、コリンおよびカフェインである。10

#### 【0116】

よって、「医薬上許容される塩」なる用語は、限定しないが、以下を含むあらゆる許容される塩を包含する：酢酸塩、ラクトビオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、炭酸水素塩、マレイン酸塩、重硫酸塩、マンデル酸塩、酒石酸水素塩（bitartarate）、メシル酸塩、ホウ酸塩、臭化メチル、プロミド、亜硝酸メチル、エデト酸カルシウム、メチル硫酸塩、カンシル酸塩、ムチン酸塩、炭酸塩、ナプシル酸塩、塩化物、硝酸塩、クラブラン酸塩、N-メチルグルカミン、クエン酸塩、アンモニウム塩、二塩酸塩、オレイン酸塩、エデト酸塩、シュウ酸塩、エジシル酸塩、バモ酸塩（pamoateまたはembonate）、エストラート（estolate）、パルミチン酸塩、エシル酸塩（esylate）、パントテン酸塩、フマル酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、グルセブト酸塩、ポリガラクツロン酸塩、グルコン酸塩、サリチル酸塩、グルテーム（glutame）、ステアリン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩（glycolylarsanilate）、硫酸塩、ヘキシリレゾルシネート（hexylresorcinate）、塩基性酢酸塩（subacetate）、ヒドラダミン（hydradamine）、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフトエート（hydroxynaphthoate）、テオクル酸塩、ヨウ化物、トシリ化物、イソチオネート（isothionate）、トリエチオジド（triethiodide）、乳酸塩、パノエート（panoate）、吉草酸塩（valerate）など。20

#### 【0117】

本発明の化合物の医薬上許容される塩は、溶解性または加水分解性特性を修飾する製剤として、または徐放もしくはプロドラッグ製剤として用いることができる。また、本発明の化合物の医薬上許容される塩は、陽イオン、例えば、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛から形成される塩、および塩基、例えば、アンモニア、エチレンジアミン、N-メチル-グルタミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンおよび水酸化テトラメチルアンモニウムから形成される塩を含み得る。30

#### 【0118】

医薬製剤は典型的には、注射、吸入、局所投与、洗浄液または選択した処置に適する他の様式による、調製物の投与様式に許容される1以上の担体を含むであろう。適切な担体は、そのような投与様式に用いることが当分野において既知の担体である。40

#### 【0119】

適切な医薬組成物は、当分野にて既知の手段および当業者により決定されるそれらの投与様式および用量によって製剤化され得る。非経口投与において、化合物は、非水溶性化合物の投与に用いられる、例えばビタミンKのために用いられる、滅菌水または生理食塩水または医薬上許容される媒体に溶解させてもよい。腸内投与において、本化合物は、錠剤、カプセル剤として投与しても、または溶解させて液体形態として投与してもよい。錠剤またはカプセル剤は、腸溶性であっても、または徐放用製剤であってもよい。多くの適切な製剤が知られており、放出すべき化合物を被包する重合体またはタンパク質微粒子、50

軟膏、ゲル、ハイドロゲル、または化合物を局所的に (topically または locally) 投与するのに用いることができる溶液の形態などがある。持続放出パッチまたは移植は長期間にわたる放出を提供するために用いることができる。当業者に既知の多くの技術は Alfonso Gennaro による「Remington: the Science & Practice of Pharmacy (レミントン: 薬学の科学と実践)」、第20版、Williams & Wilkins、(2000) に記載されている。非経口投与のための製剤は、例えば、賦形剤、ポリアルキレングリコール、例えば、ポリエチレングリコール、植物由来の油または水素化ナフタレンを含有し得る。化合物の放出を調節するために、生体適合性、生分解性のラクチドポリマー、ラクチド / グリコリド共重合体、またはポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体を用いてもよい。調節性化合物のための他の潜在的に有用な非経口の輸送系には、エチレン-酢酸ビニル共重合体粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み型注入系、およびリボソームなどがある。吸入のための製剤は、賦形剤、例えば、ラクトースを含有し得、または、例えば、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココール酸塩およびデオキシコール酸塩を含有する水溶液であり得、または、点鼻薬の形態にてもしくはゲルとして投与するための油性溶液であり得る。

#### 【0120】

本発明による化合物または医薬組成物は、経口または非経口、例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、大槽内注射または注入、皮下注射、経皮または経粘膜経路により投与してもよい。いくつかの実施形態において、本発明による、または本発明による使用のための化合物または医薬組成物は、医療機器またはアプライアンス、例えば、移植 (implant, graft)、装具 (prosthesis)、ステントなどをを利用して投与され得る。移植はかかる化合物または組成物を含有し、放出することを意図して設計することができる。その例には長期間にわたり化合物を放出するのに適合した重合体物質から作製された移植植物があり得る。その化合物は、単独でまたは医薬上許容される担体との混合物として、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固体製剤；シロップ剤、注射剤などの液体製剤；注射剤、滴剤、坐剤、腔坐薬として投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明による、または本発明による使用のための化合物または医薬組成物は、吸入噴霧、鼻、腔、直腸、舌下または局所経路により投与してもよく、単独で、または従来の非毒性の医薬上許容し得る担体、アジュバントおよびそれぞの投与経路に適する媒体を含有する、適切な投与単位の製剤として一緒に製剤化してもよい。

#### 【0121】

本発明の化合物は、マウス、ラット、ウマ、ウシ (cattle)、ヒツジ、イヌ、ネコおよびサルなどの動物を処置するために用いてもよい。しかしながら、本発明の化合物は、他の生命体、例えばトリの種 (例えばニワトリ) においても用いることができる。本発明の化合物は、ヒトにおける使用にも効果的であり得る。「対象」または本明細書において別の表し方として用いられる「患者」なる用語は、処置、観察または実験の対象となった動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味することを意図する。しかしながら、本発明の化合物、方法および医薬組成物は、動物の処置において用いてもよい。従って、本明細書において用いる場合、「対象」は、ヒト、ヒトでない靈長類、ラット、マウス、ウシ (cow)、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコなどであり得る。対象は O-GlcNAc アーゼ活性の変調を要求する症状を有する疑いのある、またはその危険性のあるものであってもよい。

#### 【0122】

本発明による化合物の「有効量」は、治療上有効量または予防的有効量を含む。「治療上有効量」は、例えば、O-GlcNAc アーゼの阻害、O-GlcNAc レベルの上昇、タウのリン酸化の阻害、または本明細書に記載のいずれかの症状などの目的とする治療結果を達成するのに、必要な投薬および期間において、効果的な量を意味する。化合物の治療上有効量は、例えば、個体の疾患状態、年齢、性別、および体重、ならびに個体において目的とする反応を引き出す化合物の能力といった因子によって変化し得る。投与計画は、最適な治療反応が得られるように調整することができる。治療上有効量はまた、本化合物の治療的に有益な効果がいずれかの毒性または有害効果を上回る量である。「予防的有効量」は、例え

10

20

30

40

50

ば、O-GlcNAcアーゼの阻害、O-GlcNAcレベルの上昇、タウのリン酸化の阻害、または本明細書に記載のいずれかの症状といった目的とする予防的結果を達成するのに、必要な投薬および期間において、効果的な量を意味する。一般に、予防薬は疾患の初期段階またはその前の対象に用いられ、よって予防的有効量は治療上有効量よりも少ない可能性がある。化合物の治療上有効量または予防的有効量についての適切な範囲は、0.1nM-0.1M、0.1nM-0.05M、0.05nM-15 μMまたは0.01nM-10 μMのいずれかの整数であり得る。

#### 【0123】

別の実施形態において、O-GlcNAcアーゼ活性の変調を必要とする症状の治療または予防において、適切な投与量レベルは一般に約0.01～500mg/kg（対象の体重）/日であろう。そしてそれは単回または複数回投与にて投与することができる。いくつかの実施形態において、投与量レベルは約0.1～約250mg/kg/日であろう。いずれかの特定の患者のための具体的な用量レベルおよび投与の頻度は変化し得、具体的に用いる化合物の活性、代謝の安定性およびその化合物の作用時間、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食餌、投与様式および期間、排泄率、薬物の組合せ、特定の症状の重症度、および患者が受けている治療を含む様々な因子に依拠するであろうことを理解されたい。

10

#### 【0124】

用量の値は軽減すべき症状の重症度によって変化し得ることに留意されたい。いずれかの特定の対象において、具体的な投与計画は、個体の必要性および投与するまたは組成物の投与を監督する人物の専門的判断に応じて、期間を通じて調整すればよい。本明細書に記載の用量の範囲は単なる例示であり、担当医により選択され得る用量範囲を制限するものではない。組成物中の活性化合物の量は、例えば、対象の疾患状態、年齢、性別、および体重などの因子によって変化し得る。投与計画は最適な治療反応が得られるように調整すればよい。例えば、単回のボーラス投与を行ってもよく、いくつかに分割した用量を時間をかけて投与してもよく、または治療状態の緊急性が示すのに比例して用量を減少または増加させてもよい。非経口組成物を投与の容易性および投与の一様性のために単位投与剤形として製剤化することは有利であり得る。一般に、本発明の化合物は、実質的な毒性を引き起こさずに用いられるべきであり、また本明細書に記載のように、本化合物は治療における使用のための適切な安全性プロフィール示す。本発明の化合物の毒性は、標準的技術を用いて、例えば、細胞培養物または実験動物における試験および治療指數、つまりLD50（集団の50%の致死量）からLD100（集団の100%の致死量）の比率の決定により、測定することができる。しかしながら、いくつかの環境において、例えば、重篤な疾患症状において、実質的に過剰量の組成物を投与する必要がある可能性もある。

20

#### 【0125】

##### 他の使用およびアッセイ

式（I）の化合物は、グリコシダーゼ酵素、好ましくはO-GlcNAcアーゼ酵素の活性を変調する化合物についてのスクリーニングアッセイに用いてもよい。試験化合物のモデル基質からのO-GlcNAcのO-GlcNAcアーゼ依存性の切断を阻害する能力は、本明細書に記載のような、または当業者に既知のいずれかのアッセイを用いて測定され得る。例えば、当業者に既知の蛍光またはUVに基づくアッセイを用いることができる。「試験化合物」は天然のまたは人工のいずれかの化合物である。試験化合物は、限定しないが、ペプチド、ポリペプチド、合成有機分子、天然有機分子および核酸分子を含み得る。試験化合物は、式（I）の化合物のような既知の化合物と、例えば、O-GlcNAcのO-GlcNAcアーゼ依存性の切断の阻害を妨害することにより、または式（I）の化合物により誘導されるいずれかの生物学的反応を妨害することにより、「競合」し得る。

30

#### 【0126】

一般に、試験化合物は、式（I）の化合物または他の参照化合物と比較して、10%～200%、または500%を超えるいずれかの値の変調を示し得る。例えば、試験化合物は、少なくとも10%～200%のいずれかの正または負の整数の変調、または少なくとも30%～150%のいずれかの正または負の整数の変調、または少なくとも60%～100%のいずれかの正または負の整数の変調、または100%を超えるいずれかの正または負の整数の変調を示し得

40

50

る。負の変調剤である化合物は一般に、既知の化合物と比較して変調を減少させ、正の変調剤である化合物は一般に、既知の化合物と比較して変調を増加させるであろう。

#### 【0127】

一般に、試験化合物は、天然産物または合成（または半合成）抽出物の両方の大型ライブラリー、または当業者に既知の方法による化合物ライブラリーから同定される。薬物発見および開発分野の当業者であれば、試験抽出物または化合物の正確な供給源は本発明の方法にとって決定的に重要ではないことを理解するであろう。従って、実質的にあらゆる数の化学抽出物または化合物を本明細書に記載の典型的な方法を用いてスクリーニングすることができる。そのような抽出物または化合物の例には、限定しないが、植物、菌、原核生物または動物に基づく抽出物、発酵プロセス、および合成化合物、ならびに既存の化合物の修飾が含まれる。限定するものではないが、糖、脂質、ペプチド、および核酸に基づく化合物などの化合物をいくらでも、無作為にまたは方向的に合成（例えば半合成または全合成）するために多くの方法が利用可能である。合成化合物ライブラリーは市販購入し得る。あるいは、細菌、菌、植物および動物抽出物の形態の天然化合物ライブラリーは、Biotics (Sussex, UK)、Xenova (Slough, UK)、Harbor Branch Oceanographic Institute (Ft. Pierce, FL, USA)、およびPharmaMar, MA, USAなどの多くの供給源から市販購入することができる。さらに、天然および合成ライブラリーは、必要に応じて、当分野に既知の方法によって、例えば、標準的抽出および分画方法によって創出する。さらに、必要に応じて、ライブラリーまたは化合物はいずれも、標準的な化学的、物理学的または生化学的方法を用いて容易に修飾される。

10

20

#### 【0128】

粗製抽出物が、O-GlcNAcのO-GlcNAcアーゼ依存的切断の阻害、または式（1）の化合物により誘導されるいずれかの生物学的反応を変調することが判明した場合、観察された効果に関する化学成分を単離するには、主要な陽性抽出物のさらなる分画が必要である。よって、抽出、分画および精製過程の目的は、O-GlcNAcアーゼ阻害活性を有する粗製抽出物内の化学物質の慎重な性質決定および同定である。化合物の混合物における活性の検出についての本明細書に記載の同じアッセイを活性成分の精製およびその誘導体の試験に用いることができる。そのような不均質抽出物の分画および精製方法は当分野において既知である。処置に有用な薬剤であることが示された化合物は、必要であれば、当分野に既知の方法によって化学的に修飾する。治療的、予防的、診断上、または他の価値があると同定された化合物は、その後、本明細書に記載の、または当分野において既知の適切な動物モデルを用いて解析してもよい。

30

#### 【0129】

いくつかの実施形態において、本化合物はO-GlcNAcアーゼの欠乏、O-GlcNAcアーゼの過剰発現、O-GlcNAcの蓄積、O-GlcNAcの枯渇に関連する疾患または障害の研究のための、またO-GlcNAcアーゼの欠乏もしくは過剰発現、またはO-GlcNAcの蓄積もしくは枯渇に関連する疾患および障害の処置を研究するための動物モデルの開発に有用である。そのような疾患および障害にはアルツハイマー病および癌などの神経変性疾患が含まれる。

#### 【0130】

本発明の様々な別の実施形態および実施例を本明細書に記載する。これらの実施形態および実施例は例証のためのものであり、本発明の範囲を限定すると解釈してはならない。

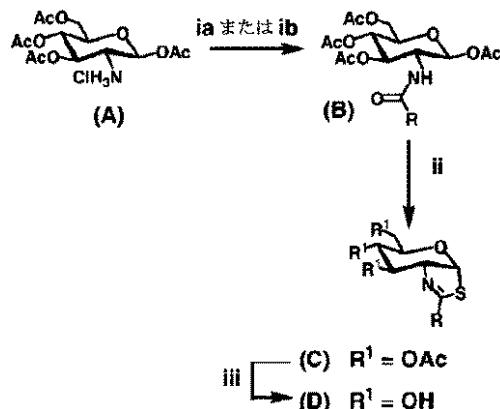
40

#### 【0131】

##### 実施例

以下の実施例は本発明の実施形態を例証することを意図し、限定的に解釈されることは意図していない。以下の実施例における多くの化合物はスキーム1において概要を示す合成経路によって調製された。

## 【化8】



ia)  $\text{RCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; ib) EDCまたはDCC,  $\text{RCOOH}$  ii)  
Lawesson試薬,  $\text{Tol}$ ,  $\Delta$ ; iii) a)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , b)  $\text{AcOH}$ ,  $\text{MeOH}$

スキーム1：化合物の調製

## 【0132】

一般手順：

一般手順A：2-アミド糖（B）の合成。 $(2S,3R,4R,5S,6R)$ -6-(アセトキシメチル)-3-アミノ-2-トロヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート・塩酸塩（2.0g、5.2mmol）/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL) の懸濁物に、トリエチルアミン（1.45mL、10.4mmol）を加え、その時出発物質が溶解した。反応混合物を0に冷却し、1.5当量の適切な酸塩化物（7.8mmol）をシリングによって加えた。得られた混合物を室温にて2時間攪拌した。TLC分析によって反応混合物の反応が完了したことが判定されたら、 $\text{EtOAc}$  (200mL) を加えた。有機相を水、1M水性NaOHおよび塩水により連続的に洗浄した。有機相を乾燥させ（ $\text{MgSO}_4$ ）、濃縮して白色の結晶性固体を得た。こうして得られた物質を再結晶し（ $\text{EtOAc}$  / ヘキサン類）、目的とするN-アシル化物質を得た。

## 【0133】

一般手順B：トリ-O-アセチル-保護チアゾリン（C）の合成。Lawesson試薬（0.6当量）を適切なアミド（B）/無水トルエンの溶液に加え、反応混合物を2-8時間還流した。TLC分析によって変換が完了したことが判定されたら、その時溶液を室温まで冷まし、反応を止め、真空中において溶媒を除去した。必要に応じて5:1~10:1の範囲の割合のヘキサン類と $\text{EtOAc}$ の溶媒系を用いたフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする物質を分離した。生成物を単離し、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

## 【0134】

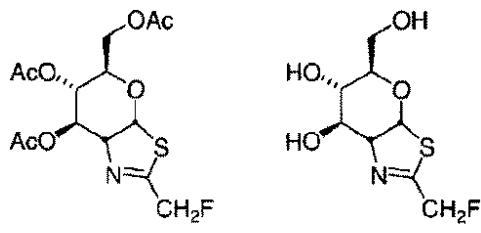
一般手順C：脱保護チアゾリン（D）の合成。適切に保護されたチアゾリン/MeOHの溶液に、スパチュラの先端の無水ナトリウムメトキシドを加えた。TLC分析によって反応が完了したことが判定されるまで、その塩基性溶液を攪拌した（典型的には1時間）。反応混合物に、冰酢酸/MeOH (1:20) の溶液を、溶液のpHが中性であることが確認されるまで滴加した。次いで真空中においてその溶媒を除去し、必要に応じて5:1~10:1の範囲の割合の $\text{EtOAc}$ とMeOHの溶媒系を用いたフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする物質をシロップとして単離した。

## 【実施例1】

## 【0135】

化合物1および2：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(フルオロメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(1)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(フルオロメチル)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(2)

【化 9】



2-アミノ-2-デオキシ-1,3,4,6-テトラ-0-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノース塩酸塩 (1g) / DMF溶液 (100mL) の冷却 (0°C) 溶液に、トリエチルアミン (0.8mL) および無水ピリジン (20mL) を加えた。乾燥させたDowex 50-H<sup>+</sup>樹脂 (12g) を含有する無水DMF (90mL) の攪拌混合物に、フルオロ酢酸ナトリウム (1.8g) を加えた。1時間後、塩酸塩の入った反応容器に、DCC (3.2g) および30mLのフルオロ酢酸溶液を、カニューレを通して加えた。得られた溶液を16時間0°Cにおいて反応が完了したことを判定した。真空中において溶媒を部分的に除去し、EtOAc (300mL) および飽和塩化ナトリウム溶液 (100mL) を加えた。有機層を収集し、水層をEtOAcにより2回抽出した。合わせた有機抽出物を水、飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (2回)、最後に塩水溶液により連続的に洗浄した。有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>下において乾燥させ、濾過し、真空中においてその溶媒を除去し、無色のシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (2 : 1 ; ヘキサン類 / EtOAc) を用いて精製し、部分的に精製されたアミドを得、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

[ 0 1 3 6 ]

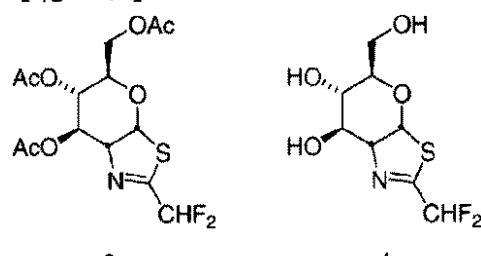
こうして得られた物質から、一般手順BおよびCに従って表題化合物を調製した。2について：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 3.28 (dd, 1H, J = 2.5, 6.4 Hz), 3.54 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.14 (t, 1H, J = 4.1 Hz), 4.38 (m, 1H), 5.17 (tdd, 2H, J = 2.2, 13.1, 53.4 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 7.0 Hz)。

### 【寒施例 2】

[ 0 1 3 7 ]

化合物3および4：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ジフルオロメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(3)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ジフルオロメチル)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(4)

【化 10】



2-アミノ-2-デオキシ-1,3,4,6-テトラ-0-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース塩酸塩 (1g) / DMF溶液 (100mL) の冷却 (0℃) 溶液に、トリエチルアミン (0.8mL) および無水ピリジン (20mL) を加えた。ジシクロヘキシリカルボジイミド (DCC, 3g) およびジフルオロ酢酸 (1.2mL) をシリングを用いて反応混合物に加えた。得られた溶液を0℃にて16時間おき、その後ジフルオロ酢酸をさらに0.5mL加えた。さらに3.5時間室温において後、TLC分析によって反応が完了したこと判定した。真空中において溶媒を部分的に除去し、EtOAc (300mL) および飽和塩化ナトリウム溶液 (100mL) を加えた。有機層を収集し、水層をEtOAcにより2回抽出した。合わせた有機抽出物を水、飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (2回)、最後に塩水溶液により連続的に洗浄した。有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>下において乾燥させ、濾過し、真空中において溶媒を除去し、無色のシロップを得た。目的とする生成物をシリカゲル上のフラ

ツェンクロマトグラフィーを用いて精製し (3:1; ヘキサン類 / EtOAc)、部分的に精製されたアミドを得、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

〔 0 1 3 8 〕

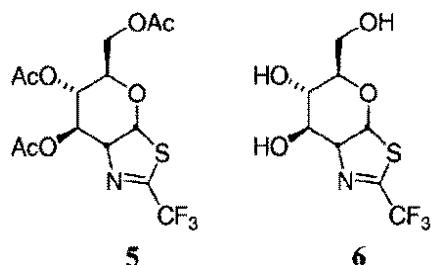
こうして得られた物質から一般手順BおよびCに従って表題化合物を調製した。4について：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>) 3.27 (dd, 1H, *J* = 2.5, 6.3 Hz), 3.55 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.14 (t, 1H, *J* = 4.6 Hz), 4.44 (m, 1H), 6.43 (t, 1H, *J* = 54.3 Hz), 6.50 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz)。

### 【实施例 3】

[ 0 1 3 9 ]

化合物5および6：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(5)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(トリフルオロメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(6)

【化 1 1】



## 無水ジクロロメタン (20)

無水ジクロロメタン (20mL) に溶解させた2-アミノ-2-テオキシ-1,3,4,6-テトラ-0-アセチル-<sup>-D</sup>-グルコピラノース塩酸塩 (1g) の溶液に、トリエチルアミン (0.8mL) を加え、冷却した (0 °C)。トリフルオロ酢酸無水物 (0.6mL) をシリングを用いて加え、得られた溶液を0 °C に16時間おき、その後TLC分析によって反応が完了したことを判定した。その溶液をEtOAc 50mLにより希釈し、水、飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (2回)、および最後に塩水溶液により連続的に洗浄した。有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>下において乾燥させ、濾過し、真空中においてその溶媒を除去し、無色のシロップを得た。目的とする生成物を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (4:1; ヘキサン類 / EtOAc) を用いて精製し、部分的に精製されたアミドを得、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

【 0 1 4 0 】

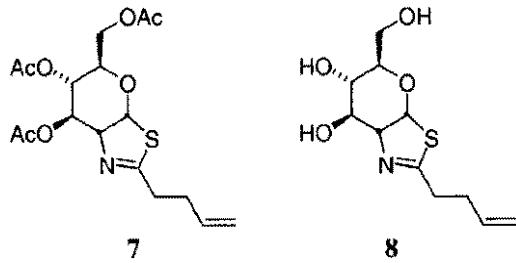
こうして得られた物質から、一般手順BおよびCに従って表題化合物を調製した。6について：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) : 3.29 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.12 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 4.38 (m, 1H), 6.64 (d, 1H, J = 7.1 Hz)。

#### 【实施例 4】

[ 0 1 4 1 ]

化合物7および8：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ブタ-3-エニル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(7)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ブタ-3-エニル)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(8)

### 【化 1 2 】



一般手順Aに従い、(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-アミノ-テトラヒドロ-2-

H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート・塩酸塩およびペンタ-4-エノイル塩化物を、(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-ペンタ-4-エンアミド-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートに変換した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.01 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.28-2.32 (m, 2H), 3.80 (ddd, 1H, J = 2.1, 4.6, 9.5 Hz), 4.10 (dd, 1H, J = 2.1, 12.5 Hz), 4.24 (dd, 1H, J = 4.6, 12.5 Hz), 4.30 (dd, 1H, J = 9.2, 19.3 Hz), 4.95 (ddd, 1H, J = 1.6, 3.1, 10.2 Hz), 5.01 (ddd, 1H, J = 1.6, 2.6, 17.2 Hz), 5.10 (dd, 1H, J = 9.5, 9.5 Hz), 5.16 (dd, 1H, J = 9.5, 9.5 Hz), 5.68 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.74 (dddd, 1H, J = 2.6, 3.1, 10.2, 17.2 Hz), 5.98 (d, 1H, J = 9.5 Hz)。

## 【0142】

10

一般手順Bに従い、得られた上記のアミドを、(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ブタ-3-エニル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(7)に変換した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 2.08 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.55 (ddd, 1H, J = 3.2, 5.8, 12.3 Hz), 4.09 (dd, 1H, J = 5.9, 12.3 Hz), 4.12 (dd, 1H, J = 3.2, 12.3 Hz), 4.48 (ddd, 1H, J = 1.5, 3.2, 7.0 Hz), 4.94 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.58 (dd, 1H, J = 1.6, 3.2 Hz), 5.86 (ddd, 1H, J = 6.5, 10.3, 17.1 Hz), 6.22 (d, 1H, J = 7.2 Hz)。

## 【0143】

20

一般手順Cに従い、得られた上記のチアゾリンを表題化合物(8)に変換した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 2.42 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.35 (ddd, 1H, J = 2.5, 6.4, 12.1), 3.56 (dd, 1H, J = 3.6, 9.1 Hz), 3.61 (dd, 1H, J = 6.4, 12.1 Hz), 3.73 (dd, 1H, J = 2.5, 12.1 Hz), 4.12 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 4.32 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.86 (ddd, 1H, J = 6.5, 10.2, 17.1 Hz), 6.35 (d, 1H, J = 7.0 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 31.42, 34.08, 62.26, 70.02, 73.10, 75.08, 79.01, 89.05, 115.22, 136.71, 173.51。

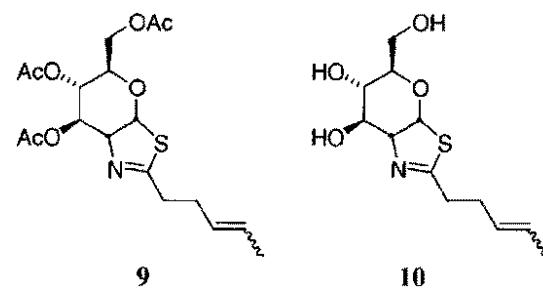
## 【実施例5】

## 【0144】

30

化合物9および10：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(E,Z)-(ペンタ-3-エニル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(9)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(E,Z)-(ペンタ-3-エニル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(10)

## 【化13】



40

一般手順Aに従い、(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート・塩酸塩および(E,Z)-ヘキサ-4-エノイル塩化物を、(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-((E,Z)-ヘキサ-4-エンアミド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートに変換した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.61-1.65 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.14-2.20 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H, J = 2.2, 12.5 Hz), 4.27 (dd, 1H, J = 4.6, 12.5 Hz), 4.28-4.36 (m, 1H), 5.10-5.18 (m, 2H), 5.32-5.40 (m, 1H), 5.42-5.52 (m, 1H), 5.51-5.54 (m, 1H), 5.67-5.70 (m, 1H)。

## 【0145】

50

一般手順Bに従い、得られた上記のアミドを、(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-((E,Z)-ペンタ-3-エニル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(9)に変換した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 1.60 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 4.08 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 4.45 (m, 1H), 4.91 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 5.45 (m, 2H), 5.55 (dd, 1H, J = 1.3, 3.1 Hz), 6.18 (d, 1H, J = 7.2 Hz)。

## 【0146】

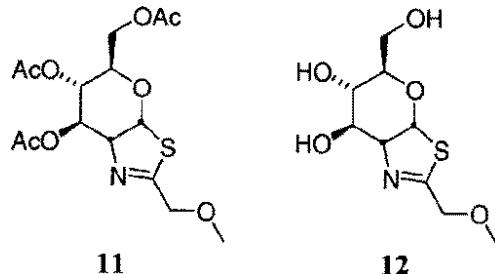
一般手順Cに従い、得られた上記のチアゾリンを表題化合物(10)に変換した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 1.64 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 2.35 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.34 (ddd, 1H, J = 2.0, 6.3, 12.0), 3.56 (dd, 1H, J = 3.7, 9.2 Hz), 3.61 (dd, 1H, J = 6.3, 12.0 Hz), 3.73 (dd, 1H, J = 2.0, 12.0 Hz), 4.12 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 4.30 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 5.50 (m, 2H), 6.35 (d, 1H, J = 7.0 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 16.88, 30.36, 34.72, 62.30, 70.14, 73.12, 75.04, 78.97, 88.8, 126.41, 129.06, 173.81。

## 【実施例6】

## 【0147】

化合物11および12：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(11)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(12)

## 【化14】



(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート・塩酸塩(0.500g、1.31mmol) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL)の懸濁物に、トリエチルアミン(0.544mL、3.915mmol)、次いで2-メトキシアセチル塩化物(0.13mL、1.44mmol)を加えた。反応物を室温にて18時間攪拌した。反応混合物を飽和水性NaHCO<sub>3</sub>(3mL)により1回、塩水(3mL)により1回洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中において濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより(5:1 EtOAc:ヘキサン類)、粗製物質を精製し、白色固体として(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(2-メトキシアセトアミド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た(0.380g、収率70%)。

## 【0148】

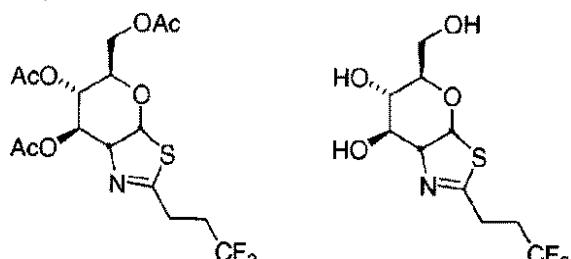
得られた上記のアミドを一般手順BおよびCに従い表題化合物に変換した。12について：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 3.35 (s, 1H), 3.37 (dd, 1H, J = 2.5, 12.1 Hz), 3.41 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 4.16 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 4.29 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 6.36 (d, 1H, J = 7.0 Hz)。

## 【実施例7】

## 【0149】

化合物13および14：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(13)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(14)

## 【化15】



13

14

(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート・塩酸塩 (0.500g、1.31mmol) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) の懸濁物に、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.478g、3.91mmol)、次いで1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.300g、1.57mmol)、および4,4,4-トリフルオロ酢酸 (0.222g、1.56mmol) を加えた。反応物を室温にて一晩攪拌した。反応物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80mL) により希釈し、有機層を飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (10mL) により洗浄した。次いで有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、真空中において濃縮した。こうして得られた粗製物質を結晶化させ (EtOAc / ヘキサン類)、白色固体として (2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(4,4,4-トリフルオロブタノアミド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た (0.398、収率68%)。

## 【0150】

10

得られた上記のアミドを一般手順BおよびCに従って表題化合物に変換した。13について :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.09 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.48-2.65 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 1H), 4.12-4.13 (m, 2H), 4.48-4.50 (m, 1H), 4.95 (dt, 1H,  $J = 1.5, 4.9$  Hz), 5.56 (dd, 1H,  $J = 1.8, 5.6$  Hz), 6.28 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz)。14について :  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, メタノール- $d_4$ ) 2.61 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.74 (dd, 1H,  $J = 2.4, 12.1$  Hz), 4.15 (t, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 4.35 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.40 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, メタノール- $d_4$ ) 27.22, 30.94, 62.29, 70.09, 70.89, 75.13, 79.25, 89.53, 170, 207.59。

## 【実施例8】

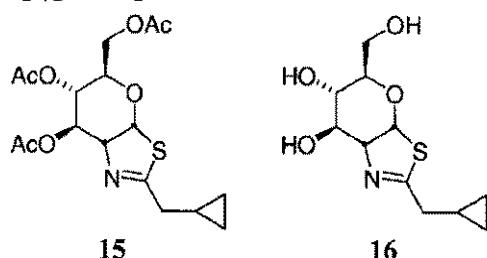
20

## 【0151】

30

化合物15および16 : (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(シクロプロピルメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (15) および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(シクロプロピルメチル)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール (16)

## 【化16】



15

16

(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート・塩酸塩 (0.500g、1.31mmol) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) の懸濁物に、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.478g、3.91mmol)、次いで1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.300g、1.57mmol)、および2-シクロプロピル酢酸 (0.146mL、1.57mmol) を加えた。反応物を12時間攪拌した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80mL) をさらに加え、有機層を飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (10mL) により1回洗浄した。次いで有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、真空中において濃縮した。粗製物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにかけ (3:2 EtOAc : ヘキサン類)、白色固体として (2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチ

40

50

ル)-3-(2-シクロプロピルアセトアミド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た(0.256g、収率56%)。

【0152】

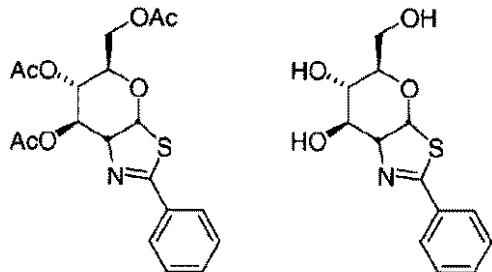
得られた上記のアミドを一般手順BおよびCに従って表題化合物に変換した。15について:  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.00-0.03 (m, 2H), 0.30-0.37 (m, 2H), 0.73-0.81 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.14-2.28 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.81-3.91 (m, 2H), 4.23-4.26 (m, 1H), 4.70 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz), 5.33-5.34 (m, 1H), 5.97 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz)。  
 $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.92, 5.32, 9.48, 20.96, 21.10, 39.74, 63.63, 68.58, 69.55, 70.85, 76.34, 88.14, 169.51, 169.77, 170.78, 172.95。  
16について:  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, メタノール- $d_4$ ) 0.03 (m, 2H), 0.35 (m, 2H), 0.77 (m, 1H), 2.23 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 3.15 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.52 (d, 1H,  $J = 2.7, 12.0$  Hz), 3.94 (t, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 4.12 (t, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 6.15 (d, 1H,  $J = 7.0$  Hz)。  
 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, メタノール- $d_4$ ) 4.39, 8.96, 39.41, 62.27, 70.10, 73.04, 75.07, 78.70, 88.56, 174.41。

【実施例9】

【0153】

化合物17および18:(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-フェニル-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(17)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-フェニル-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(18)

【化17】



17

18

(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート・塩酸塩(0.500g、1.31mmol) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL)の懸濁物に、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.478g、3.91mmol)、次いで塩化ベンゾイル(0.198g、1.57mmol)を加えた。反応物を2時間攪拌した。さらに $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80mL)を加え、有機層を飽和水性 $\text{NaHCO}_3$  (10mL)により1回洗浄した。次いで有機層を乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、真空中において濃縮した。こうして得られた粗製物質を結晶化させ(EtOAc / ヘキサン類)、白色固体として(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-ベンズアミド-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た(0.418g、収率69%)。

【0154】

得られた上記のアミドを一般手順BおよびCに従って表題化合物に変換した。17について:  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.61-3.64 (m, 1H), 4.73-4.75 (m, 1H), 5.00 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 5.73-5.74 (m, 1H), 6.37 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.25 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.46 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz), 7.52 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.86 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz)。  
18について:  
 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, メタノール- $d_4$ ) 3.63 (m, 2H), 3.76 (dd, 1H,  $J = 2.5, 12.1$  Hz), 4.28 (t, 1H,  $J = 4.3$  Hz), 4.57 (dd, 1H,  $J = 5.0, 11.8$  Hz), 4.62 (m, 1H), 6.49 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 7.48 (m, 3H), 7.85 (m, 2H)。  
 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, メタノール- $d_4$ ) 62.27, 70.27, 73.35, 75.38, 80.21, 88.85, 128.18, 128.52, 131.57, 133.32, 169.25。

【実施例10】

【0155】

10

20

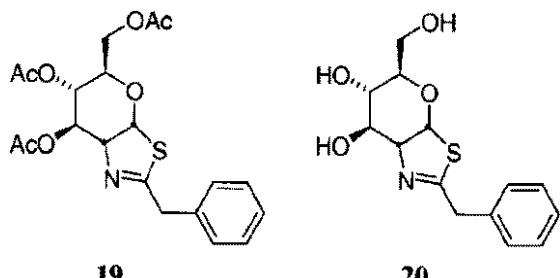
30

40

50

化合物19および20：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-ベンジル-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(19)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(20)

## 【化18】



10

(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート・塩酸塩(0.500g、1.31mmol) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)の懸濁物に、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.478g、3.91mmol)、次いで1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.300g、1.57mmol)および2-フェニル酢酸(0.2132g、1.57mmol)を加えた。反応物を12時間攪拌した。さらにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80mL)を加え、有機層を飽和水性NaHCO<sub>3</sub>(10mL)により1回洗浄した。次いで有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、真空中において濃縮した。粗製物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにかけ(3 : 2 EtOAc : ヘキサン類)、次いで結晶化させ(EtOAc / ヘキサン類)、白色固体として(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(2-フェニルアセトアミド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た(0.418g、収率69%)。

20

## 【0156】

得られた上記のアミドを一般手順BおよびCに従って表題化合物に変換した。19について：<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.61-3.64 (m, 1H), 4.73-4.75 (m, 1H), 5.00 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 5.73-5.74 (m, 1H), 6.37 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.25 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.46 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 7.2 Hz)。20について：<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 3.35 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.70 (dd, 1H, J = 2.6, 12.1 Hz), 3.85 (m, 1H), 4.15 (t, 1H, J = 4.48 Hz), 4.36 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.27 (m, 5H)。<sup>13</sup>C NMR(125 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 40.96, 62.12, 69.94, 73.17, 75.13, 78.89, 89.27, 127.14, 128.59, 129.01, 135.89, 173.17。

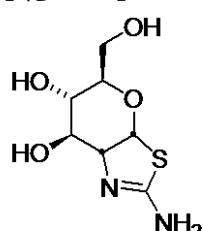
30

## 【実施例11】

## 【0157】

化合物21：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-アミノ-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール

## 【化19】



40

(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート・塩酸塩(250mg、0.65mmol) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)の攪拌溶液にトリエ

50

チルアミン (90  $\mu$ L、0.65mmol) を加えた。その溶液を飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (20mL) により希釈し、次いで得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10mL) により抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、おそらく(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート (220mg)を得、さらに精製は行わずに用いた。

【0158】

上記のアミン (220mg) をピリジン (5mL) に溶解させ、9-フルオレニルメトキシカルボニルイソチオシアネート (180mg、0.65mmol) およびトリエチルアミン (0.02mL) を加えた。次いで得られた混合物を室温にて16時間攪拌した。その溶液を濃縮し、残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) に溶解させ、飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (20mL) によって希釈し、次いで得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10mL) により抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ (EtOAc : ヘキサン類 2 : 3)、白色の泡として(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルチオウレア-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た (360mg、2工程を経て収率89%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.89 (ddd, 1H, J = 2.4, 4.8, 9.6 Hz), 4.17 (dd, 1H, J = 2.4, 12.5 Hz), 4.24 (dd, 1H, J = 6.6, 6.6 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 4.8, 12.5 Hz), 4.52 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 5.08-5.12 (m, 1H), 5.22 (dd, 1H, J = 9.5, 9.6 Hz), 5.34 (dd, 1H, J = 6.6, 9.5 Hz), 5.88 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.36 (dd, 2H, J = 7.2, 7.8 Hz), 7.45 (dd, 2H, J = 7.2, 7.8 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.80 (d, 2H, J = 7.2 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 20.62, 20.72, 20.77, 21.05, 46.49, 57.59, 61.65, 67.47, 68.40, 72.21, 72.87, 92.21, 120.09, 120.29, 124.84, 124.96, 125.32, 127.30, 127.83, 128.15, 128.25, 129.06, 141.37, 142.80, 152.16, 169.27, 169.34, 170.46, 170.72, 180.22。

【0159】

上記のチオ尿素 (200mg、0.32mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4mL) に溶解させ、SnCl<sub>4</sub> (0.5mL、4.0mmol) を加えた。次いで得られた混合物を室温にて16時間攪拌した。その溶液を飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (20mL) により希釈し、次いで得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10mL) により抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ (EtOAc : ヘキサン類 2 : 3)、蒼白色の透明の泡として (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテートを得た (125mg、収率69%)。<sup>1</sup>H NMR 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.88 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.81 (ddd, 1H, J = 2.5, 5.5, 6.5 Hz), 4.12 (dd, 1H, J = 2.5, 12.5 Hz), 4.21-4.26 (m, 2H), 4.55 (dd, 1H, J = 6.0, 12.5 Hz), 4.72-4.75 (dd, 1H, J = 6.5, 6.5 Hz), 4.95 (dd, 1H, J = 5.5, 9.5 Hz), 5.24 (dd, 1H, J = 6.5, 9.5 Hz), 6.01 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 7.35 (dd, 2H, J = 7.1, 7.8 Hz), 7.44 (dd, 2H, J = 7.0, 7.8 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 7.0 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 20.62, 20.71, 21.35, 46.78, 57.91, 63.70, 67.92, 69.46, 71.88, 72.52, 90.23, 120.71, 120.89, 123.83, 124.04, 125.15, 127.76, 127.97, 129.61, 129.72, 130.08, 141.31, 142.86, 152.11, 161.43, 169.11, 169.63, 170.23。

【0160】

上記のトリアセテート (114mg、0.20mmol) をMeOH (2.0mL) に溶解させ、次いでNaOMe (14mg、0.25mmol) を加えた。得られた混合物を室温にて2時間攪拌した。AcOHを加えて反応をクエンチした。濃縮し、無色の油を得、ピリジン (3mL) に溶解させ、次いでピペリジン (0.6mL) を加えた。得られた混合物を室温にて2時間攪拌した。次いでその混合物を濃縮し、残った全てのピペリジンをピリジンとともに同時に蒸発させた。生じた残渣をEtOAcによりトリチュレートし、白色固体として表題化合物を得た (38mg、収率81%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 3.47 (dd, 1H, J = 5.0, 9.0 Hz), 3.57-3.66 (m, 2H), 3.78 (dd, 1H, J = 2.0, 12.5 Hz), 3.90 (dd, 1H, J = 5.5, 5.5 Hz), 4.04 (dd, 1H,

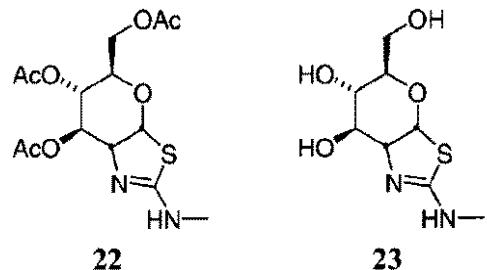
,  $J = 6.0, 6.0$  Hz), 6.31 (d, 1H,  $J = 6.0$  Hz)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, メタノール- $d_4$ ) 61.15, 69.14, 73.45, 74.14, 74.52, 89.62, 161.08。 $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ の解析計算値: C, 38.17; H, 5.49; N, 12.72; 測定値: C, 38.05; H, 5.37; N, 12.66。

【実施例 12】

【0161】

化合物22および23: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(メチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(22)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(メチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(23)

【化20】



(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-イソチオシアナト-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート(0.51g、1.32mmol)(Jochims, J.C. et al, Tetrahedron, 1965, 21(9), 2611-16) /  $\text{CH}_3\text{CN}$ の攪拌溶液に、ニートなメチルアミン塩酸塩(0.18g、2.64mmol)を加えた。反応物をTLCによって完了が確認されるまで室温にて攪拌した(1.5時間)。反応物を最少量の飽和水性 $\text{NaHCO}_3$ (15mL)により洗浄した。次いで水層をDCMにより3回抽出し、有機層を合わせ、 $\text{MgSO}_4$ により乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮された混合物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン類、1:1)により精製し、(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3-メチルチオウレイド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート(0.35g、収率62%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.82-3.88 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 2H), 4.28 (dd, 1H,  $J = 4.6, 12.5$  Hz), 5.17-5.22 (m, 2H), 5.74 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 5.92 (s, 1H), 6.21 (s, 1H)。

【0162】

(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3-メチルチオウレイド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート(0.457g、1.09mmol)を無水DCMに加え、 $\text{SnCl}_4$ (1.13g、4.33mmol)を滴加した。反応物を室温にて一晩攪拌した(16時間)。溶液が塩基性になり、それ以上気体が発生しなくなるまで、飽和水性 $\text{NaHCO}_3$ を用いて反応をクエンチした。水層をDCMにより3回抽出し、合わせた有機層を $\text{MgSO}_4$ により乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc)により精製し、油として(5R,6S,7R)-5-(アセトキシメチル)-2-(メチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(22)を得た(0.30g、収率77%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.34 (dd, 1H,  $J = 4.3, 6.2$  Hz), 4.90 (ddd, 1H,  $J = 0.8, 2.8, 9.6$  Hz), 5.39 (dd, 1H,  $J = 2.9, 4.1$  Hz), 6.21 (d, 1H,  $J = 6.5$  Hz)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 21.00, 21.10, 21.23, 31.19, 63.40, 68.67, 69.40, 72.24, 73.01, 90.03, 161.21, 169.72, 169.90, 170.89。

【0163】

単離した上記生成物(0.090g、0.250mmol)を、無水MeOHに溶解させた。その溶液が塩基性になるまで固体の $\text{K}_2\text{CO}_3$ を加え、反応物を室温にて攪拌した(5時間)。その溶液から白色の固体として目的とする生成物が沈殿した。この固体を単離し、MeOHにより数回洗浄して最終生成物である(5R,6S,7R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(メチルアミノ)-5,6,7,7a-テ

10

20

30

40

50

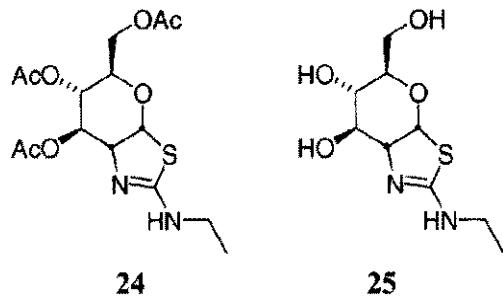
トラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(23)を精製した(0.038g、収率64%)。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, D<sub>2</sub>O) 2.67(s, 3H), 3.40-3.43(m, 1H), 3.48-3.54(m, 2H), 3.65-3.68(m, 1H), 3.90(t, 1H, J = 5.1 Hz), 4.04(t, 1H, J = 5.8 Hz), 6.14(d, 1H, J = 6.4 Hz)。<sup>13</sup>C NMR(125 MHz, D<sub>2</sub>O) 29.83, 61.39, 69.28, 73.24, 73.61, 74.19, 88.52, 163.73。MS(CI): m/z 235(M+1)。C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sの解析計算値: C, 41.01; H, 6.02; N, 11.96; 測定値: C, 40.60; H, 5.56; N, 10.99。

## 【実施例13】

## 【0164】

化合物24および25:(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(エチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(24)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(25)

## 【化21】



10

20

(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-アミノ-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート・塩酸塩(2.04g、5.19mmol) / CH<sub>3</sub>CN(80mL)の懸濁物にエチルイソチオシアネート(1.36g、15.57mmol)、次いでトリエチルアミン(0.94g、9.31mmol)を加えた。反応混合物を加熱還流し、3時間攪拌した。その有機層を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に再溶解させた。次いで反応物を最少量の飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液により洗浄した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>によりさらに2回抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中において濃縮させた。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc / ヘキサン類、1:1)にかけ、黄色の油として目的とする(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3-エチルチオウレイド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た(2.21g、収率98%)。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.19(m, 3H), 1.81(d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.05(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.14(s, 3H), 3.40(s, 1H), 3.85(m, 1H), 4.12(m, 1H), 4.28(m, 1H), 4.81(s, 1H), 5.19(m, 1H), 5.73(d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.00(s, 1H), 6.12(d, 1H, J = 15.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 14.39, 20.81, 20.96, 21.07, 21.25, 57.84, 60.67, 61.95, 68.08, 72.99, 73.31, 93.12, 163.03, 169.60, 170.97, 171.88。

30

## 【0165】

単離した上記のチオ尿素(1.74g、4.01mmol)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解させた。SnCl<sub>4</sub>(1.88mL、16.05mmol)を滴加すると、反応物が僅かに黄色に変化した。反応物を一晩攪拌した。次いで、溶液が中性になり、それ以上CO<sub>2</sub>ガスが発生しなくなるまで、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を用いて反応をクエンチした。その水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により3回抽出し、合わせた有機画分を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中において濃縮させた。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc)により精製し、淡黄色の固体として24を得た(1.35g、収率90%)。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.22(t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.08(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.12(s, 3H), 3.34(m, 2H), 3.85(m, 1H), 4.14(d, 2H, J = 4.3 Hz), 4.37(dd, 1H, J = 0.8, 4.1, 6.4 Hz), 4.96(dd, 1H, J = 0.9, 2.6, 9.6 Hz), 5.43(m, 1H), 6.24(d, 1H, J = 6.5 Hz)。<sup>13</sup>C NMR(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 14.28, 20.81, 20.96, 21.07, 21.25, 57.84, 61.95, 68.08, 72.99, 73.31, 93.12, 169.60, 170.97, 171.88。

40

## 【0166】

50

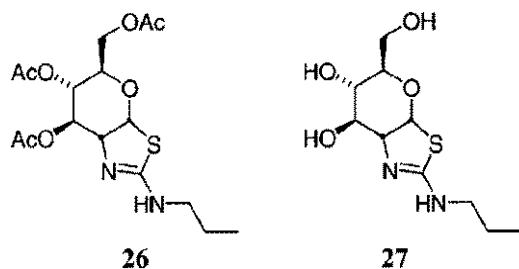
一般手順Cに従って上記のチアゾリン24を脱保護し、白色固体として表題化合物(25)を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 1.22 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 3.35 (m, 2H), 3.49 (dd, 1H, J = 6.1, 9.0 Hz), 3.66, (m, 2H), 3.82 (dd, 1H, J = 1.8, 11.7 Hz), 3.89 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 4.09 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 6.44 (d, 1H, J = 6.4 Hz)。<sup>1</sup><sup>3</sup>C NMR (125 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 13.73, 38.35, 62.07, 69.99, 74.57, 75.11, 89.72, 161.92。MS (Cl) : m/z 249 (M+1)。C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sの解析計算値 : C, 43.53 ; H, 6.49 ; N, 11.28 ; 測定値 : C, 43.82 ; H, 6.62 ; N, 11.02。

## 【実施例14】

## 【0167】

化合物26および27 : (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(プロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(26)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(プロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(27)

## 【化22】



(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-イソチオシアナト-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート(530mg、1.36mmol) / CH<sub>3</sub>CN(7mL)の溶液に、ニートなプロピルアミン塩酸塩(260mg、2.72mmol)、次いでトリエチルアミン(378 μL、2.72mmol)を加え、得られた混合物を1時間攪拌した。飽和水性NaHCO<sub>3</sub>(20mL)を加え、次いで得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 10mL)により抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 1:1)により精製し、白色の泡として(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3-プロピルチオウレイド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た(532mg、収率87%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.97 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.59-1.64 (m, 2H), 1.53-1.59 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.35 (br s, 2H), 3.81-3.85 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 2H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.29 (dd, 1H, J = 4.5, 12.5 Hz), 5.17-5.23 (m, 2H), 5.73 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.07 (br s, 1H)。

## 【0168】

上記のチオ尿素(230mg、0.51mmol)をCH<sub>2</sub>Cl(2.6mL)に溶解させ、SnCl<sub>4</sub>(240 μL、2.1mmol)を加えた。次いで、得られた混合物を4時間を攪拌した。この溶液を飽和水性NaHCO<sub>3</sub>(50mL)により希釈し、次いで得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 × 20mL)により抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 1:1~1:1.5)により精製し、淡黄色の泡として(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(プロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(26)を得た(150mg、75%収率)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.56-1.63 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 1H), 4.12 (d, 2H, J = 4.0 Hz), 4.33-4.35 (m, 1H), 4.91-4.94 (m, 1H), 5.41 (dd, 1H, J = 3.0, 4.0 Hz), 6.21 (d, 1H, J = 6.5 Hz)。

## 【0169】

上記のトリアセテート(150mg、0.39mmol)をMeOH(2.5mL)に溶解させ、次いでK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(55mg、0.39mmol)を加えた。次いで、得られた混合物を室温にて2時間攪拌した。その混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(9mL)により希釈し、次いで塩基性Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(1g)のカラムの上に注いだ。

10

20

30

40

50

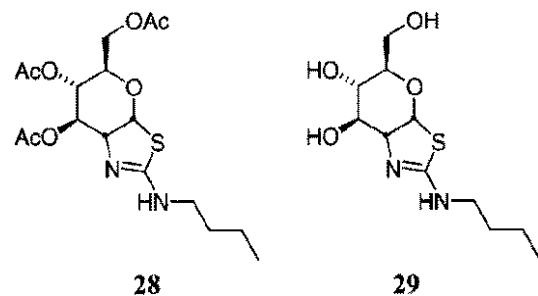
そのカラムから10-25%MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により溶出させ、白色固体として表題化合物27を得た (57.4mg、収率57%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 0.94 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.54-1.60 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.47 (dd, 1H, J = 5.0, 8.5 Hz), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.78 (dd, 1H, J = 2.0, 11.5 Hz), 3.91 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 4.03 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.28 (d, 1H, J = 6.5 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 10.59, 22.47, 45.56, 62.03, 69.98, 74.54, 75.10, 89.62, 89.66, 162.17。MS (EI) : m/z 263 (M+1)。C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sの解析計算値 : C, 45.79 ; H, 6.92 ; N, 10.68 ; 測定値 : C, 45.58 ; H, 6.86 ; N, 10.77。

## 【実施例 15】

## 【0170】

化合物28および29 : (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ブチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (28) および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ブチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール (29)

## 【化23】



(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-イソチオシアナト-テトラヒドロ-2H-ピラノ-2,4,5-トリイルトリアセテート (489mg、1.26mmol) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) の攪拌溶液に、ニートなブチルアミン (197 μL、2.00mmol) を加え、得られた混合物を30分間攪拌した。飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (20mL) を加え、次いで得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10mL) により抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲル上のフラッショクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 1 : 1) により精製し、白色の泡として(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3-ブチルチオウレイド)-テトラヒドロ-2H-ピラノ-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た (566mg、収率97%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.94 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.35-1.41 (m, 2H), 1.53-1.59 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.38 (br s, 2H), 3.82-3.85 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 2H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.29 (dd, 1H, J = 4.5, 12.5 Hz), 5.17-5.22 (m, 2H), 5.73 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.10 (br s, 1H)。

## 【0171】

上記のチオ尿素 (560mg、1.21mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6mL) に溶解させ、SnCl<sub>4</sub> (567 μL、4.84mmol) を加え、次いで得られた混合物を16時間攪拌した。その溶液を飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (50mL) により希釈し、次いで得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20mL) により抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲル上のフラッショクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 1 : 1 ~ 1 : 1.5) により精製し、淡黄色の油として(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ブチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (28)を得た (320mg、収率66%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.34-1.40 (m, 2H), 1.53-1.58 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 4.14 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 4.35-4.37 (m, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.94-4.96 (m, 1H), 5.43 (t, 1H, J = 3.2 Hz), 6.22 (d, 1H, J = 6.5 Hz)。

## 【0172】

上記のトリアセテート (130mg、0.32mmol) をMeOH (2mL) に溶解させ、次いでK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50mg、0.36mmol) を加え、次いで得られた混合物を室温にて2時間攪拌した。その混合物を

10

20

30

40

50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8mL) により希釈し、次いで塩基性  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (1g) カラムの上に注いだ。そのカラムから 10-25%  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  により溶出させ、白色固体として表題化合物 29 (18.1mg、20% 収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, メタノール- $d_4$ ) 0.94 (t, 3H,  $J$  = 7.5 Hz), 1.34-1.41 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 3.18-3.27 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H,  $J$  = 5.0, 8.5 Hz), 3.50-3.66 (m, 2H), 3.78 (dd, 1H,  $J$  = 2.0, 11.5 Hz), 3.91 (t, 1H,  $J$  = 5.5 Hz), 4.03 (t, 1H,  $J$  = 5.5 Hz), 6.28 (d, 1H,  $J$  = 6.5 Hz)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, メタノール- $d_4$ ) 12.98, 19.96, 31.37, 43.52, 62.06, 70.01, 74.55, 74.59, 75.14, 89.66, 162.13. MS (EI) :  $m/z$  277 (M+1)。 $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.2(\text{CH}_4\text{O}) \cdot 0.1(\text{C}_6\text{H}_{14})$  の解析計算値 : C, 48.65 ; H, 7.68 ; N, 9.61 ; 測定値 : C, 48.30 ; H, 7.96 ; N, 9.64。

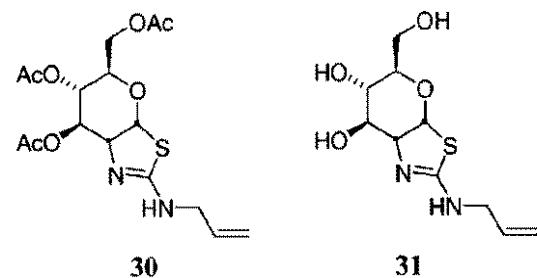
### 【实施例 1 6】

10

〔 0 1 7 3 〕

化合物30および31：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(アリルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(30)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(アリルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(31)

【化 2 4】



20

(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-イソチオシアナト-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート (0.50g, 1.31mmol) / CH<sub>3</sub>CNの搅拌溶液に、ニートな3-イソチオシアナトプロパ-1-エン (0.155g, 1.2mmol) を滴加した。その反応物をTLCによって完了が確認されるまで室温にて搅拌した (3時間)。その反応物を最少量の飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (15mL) により洗浄した。次いで水層をDCMにより3回抽出し、有機層を合わせ、MgSO<sub>4</sub>により乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮した混合物を1:1のEtOAcとヘキサン類の溶媒系におけるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3-アリルチオウレイド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た (0.410g、收率81%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.98 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.81-3.83 (m, 1H), 4.02-4.08 (m, 3H), 4.21 (dd, 1H, J = 4.6, 12.5 Hz), 5.06-5.15 (m, 3H), 5.20-5.30 (m, 2H), 5.72 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.75-5.8 (s, 1H), 6.42-6.52 (m, 2H)。

【 0 1 7 4 】

単離した上記の生成物 (0.410g, 0.92mmol) をDCMに溶解させた。この溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.80g, 7.0mmol) を加え、その反応物を一晩攪拌した (16時間)。その反応混合物を飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (20mL) により洗浄して反応を処理した (worked up)。水層をDCMにより3回抽出し、合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>により乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮した混合物をEtOAcの溶媒系におけるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。その生成物、(5R,6S,7R)-5-(アセトキシメチル)-2-(アリルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (30) を単離した (0.281g、収率90%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.97 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.76-3.90 (m, 3H), 4.04-4.05 (m, 2H), 4.27-4.29 (m, 1H), 4.84 (dd, 1H, J = 2.4, 9.4 Hz), 5.06 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 5.16 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 5.30 (t, 1H, J = 3.3 Hz), 5.77-5.84 (m, 1H), 6.17 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 6.34 (s, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 20.87, 21.00, 21.16, 47.43, 63.26, 68.75, 68.85, 68.98, 71.26, 71.43, 88.82, 117.08, 133.64, 169.61, 161.84, 170.76。

40

[ 0 1 7 5 ]

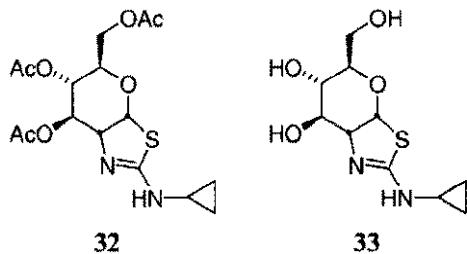
(5R,6S,7R)-5-(アセトキシメチル)-2-(アリルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (0.281g, 0.73mmol) を無水MeOHに溶解させた。その溶液が塩基性になるまで固体のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を加え、その反応物を室温にて攪拌した(1.5時間)。その反応物を濾過し、次いで真空中において濃縮させた。粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH, 5:2) により精製し、(5R,6S,7R)-2-(アリルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール (31)を得た (0.048g、収率18%)。<sup>1</sup>H NMR: (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 3.50 (dd, 1H, J = 5.5, 8.9 Hz), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.81 (d, 1H, J = 10.7 Hz), 3.87-3.95 (m, 3H), 4.09 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 5.15 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 5.25 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 5.88-5.96 (m, 1H), 6.36 (d, 1H, J = 6.4 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) : 39.23, 61.80, 69.52, 73.52, 74.51, 75.39, 90.67, 161.87, 165.33。 10

### 【寒施例 17】

[ 0 1 7 6 ]

化合物32および33：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(シクロプロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(32)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(シクロプロピルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(33)

【化 2 5 】



(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-イソチオシアナト-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート<sup>115</sup> (300mg、0.77mmol) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) の攪拌溶液に、ニートなシクロプロピルアミン (107 μL、1.54mmol) を加え、得られた混合物を1時間攪拌した。飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (10mL) を加え、次いで得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により抽出し (3 × 10mL)、合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 1 : 1) により精製し、淡黄色の油として(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3-シクロプロピルチオウレイド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た (306mg、収率89%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.55-0.59 (m, 2H), 0.77-0.80 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.38 (br s, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 4.11 (dd, 1H, J = 2.0, 12.5 Hz), 4.24 (dd, 1H, J = 4.5, 12.5 Hz), 5.20 (t, 1H, J = 9.5 Hz), 5.26 (t, 1H, J = 10.0 Hz), 5.84 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 6.75 (br s, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) : 6.47, 26.00, 61.43, 65.04, 68.57, 73.36, 76.68, 87.89。

【 0 1 7 7 】

上記のチオ尿素 (306mg, 0.69mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL) に溶解させ、TFA (153  $\mu\text{L}$ , 2.06 mmol) を加え、次いで得られた混合物を18時間攪拌した。この時点で、減圧下において溶媒を除去し、残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL) に再溶解させた。固体の  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (215mg, 1.55mmol) を加え、次いでその混合物を濾過し、濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  5 : 1) により精製し、淡黄色の油として (3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(シクロプロピルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート (32) を得た (188mg、収率71%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) 0.61-0.64 (m, 2H), 0.75-0.78 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.10 (s, 50

3H), 2.12 (s, 3H), 2.65-2.69 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H,  $J$  = 4.5, 9.5 Hz), 4.15 (d, 2H,  $J$  = 4.0 Hz), 4.34 (dd, 1H,  $J$  = 4.2, 6.4 Hz), 4.95 (ddd, 1H,  $J$  = 0.5, 2.0, 9.6 Hz), 5.31 (br s, 1H), 5.41 (dd, 1H,  $J$  = 2.9, 4.0 Hz), 6.21 (d, 1H,  $J$  = 6.5 Hz).

〔 0 1 7 8 〕

上記のトリアセテート (188mg, 0.49mmol) をMeOH (5mL) に溶解させ、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3mg, 0.02mmol) を加え、次いで得られた混合物を勢いよく1時間攪拌した。この時点で、その混合物を濾過し、濃縮した。こうして得られた粗製物質をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:2) により精製し、白色の泡として表題化合物33を得た (66mg、収率52%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 0.74-0.77 (m, 2H), 0.90-0.94 (m, 2H), 2.76-2.80 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H, J = 6.5, 9.0 Hz), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H, J = 6.0, 12.0 Hz), 3.85 (dd, 1H, J = 2.5, 12.0 Hz), 3.91 (t, 1H, J = 6.5 Hz), 4.19 (t, 1H, J = 6.5 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 7.0 Hz)。

10

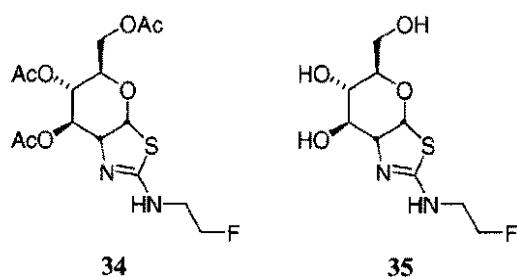
### 【塞施例 18】

【 0 1 7 9 】

化合物34および35：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2-フルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(34)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-フルオロエチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(35)

30

【化 2 6】



(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-イソチオシアナト-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート (0.54g, 1.39mmol) / CH<sub>3</sub>CNの攪拌溶液に、ニートな2-フルオロエタンアミン (0.28g, 2.79mmol) を滴加した。その反応物をTLCによって完了が確認されるまで室温にて攪拌した (3時間)。その反応物を最少量の飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (15mL) により洗浄した。次いで水層をDCMにより3回抽出し、有機層を合わせ、MgSO<sub>4</sub>により乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮した混合物をEtOAcとヘキサン類 (1:1) の溶媒系におけるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3-(2-フルオロエチル)チオウレイド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た (0.358g、収率57%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.23 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.85-3.88 (m, 2H), 4.07-4.12 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H, J = 4.6, 12.5 Hz), 4.47-4.53 (m, 1H), 4.54-4.63 (m, 1H), 5.14 (t, 1H, J = 9.7 Hz), 5.25 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 5.73 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.50 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 6.68 (t, 1H, J = 5.4 Hz)。

30

〔 0 1 8 0 〕

単離した上記の生成物 (0.276g, 0.61mmol) を無水DCMに加え、 $\text{SnCl}_4$  (0.64g, 2.46mmol) を滴加した。その反応混合物を室温にて一晩攪拌した (16時間)。その溶液が塩基性になり、それ以上気体が発生しなくなるまで、飽和水性 $\text{NaHCO}_3$ を用いて反応をクエンチした。水層をDCMにより3回抽出した。合わせた有機層を $\text{MgSO}_4$ により乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) により精製し、(5R, 6S, 7R)-5-(アセトキシメチル)-2-(2-フルオロエチルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジアセテート (34) を得た (0.100g、収率42%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.47-3.66 (m, 2H),

49

3.7-3.8 (m, 1H), 4.00-4.14 (m, 3H), 4.32 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 4.42-4.46 (m, 1H), 4.52-4.57 (m, 1H), 4.62-4.66 (m, 1H), 4.92 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz), 5.37 (t, 1H,  $J = 3.1$  Hz), 6.21 (d, 1H,  $J = 6.5$  Hz)。

## 【0181】

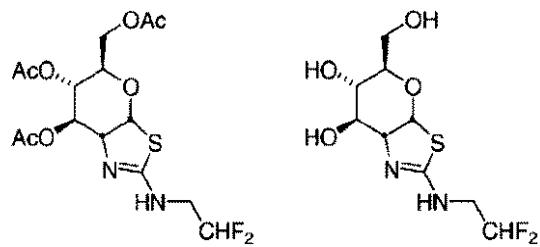
(5R,6S,7R)-5-(アセトキシメチル)-2-(2-フルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (0.074g, 0.19mmol) を、無水MeOHに溶解させた。その溶液が塩基性になるまで  $K_2CO_3$  を加え、その反応物を室温にて搅拌した (1.5時間)。その反応物を濾過し、次いで真空中において濃縮した。粗製物質を5:1のDCMとMeOHの溶媒系を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、(5R,6S,7R)-2-(2-フルオロエチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール (35) を得た (0.045g、収率90%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 3.47-3.67 (m, 5H), 3.78 (dd, 1H,  $J = 2.1, 11.8$  Hz), 3.92 (t, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 4.06 (t, 1H,  $J = 6.1$  Hz), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 6.31 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 62.02, 69.93, 74.41, 75.15, 81.31, 82.64, 89.84, 89.87, 162.00。

## 【実施例19】

## 【0182】

化合物36および37: (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2,2-ジフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (36) および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2,2-ジフルオロエチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール (37)

## 【化27】



36

37

30

(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-イソチオシアナト-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート (0.64g, 1.63mmol) /  $CH_3CN$  の搅拌溶液に、ニートな2,2-ジフルオロエチルアミン (0.23g, 1.97mmol) を滴加した。その反応物をTLCにより完了が確認されるまで室温にて搅拌した (3.5時間)。その反応物を最少量の飽和水性  $NaHCO_3$  (15mL) により洗浄した。次いで水層をDCMにより3回抽出し、有機層を合わせ、 $MgSO_4$  により乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮した混合物をEtOAcとヘキサン類 (1:1, 2:1)。次いでそれぞれ純粋なEtOAc) の溶媒系におけるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)チオウレイド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た (0.433g、収率56%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 1.99 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.83-3.86 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 4.02-4.09 (m, 2H), 4.18-4.23 (m, 1H), 5.05-5.11 (m, 1H), 5.21-5.30 (m, 1H), 5.72 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 5.94 (t, 1H,  $J = 56.1$  Hz), 6.63-6.73 (m, 2H)。

## 【0183】

単離した上記の生成物 (0.320g, 0.68mmol) を、無水DCMに溶解させ、 $SnCl_4$  (0.71g, 2.73mmol) を滴加した。その反応混合物を室温にて一晩搅拌した (16時間)。その溶液が塩基性になり、それ以上気体が発生しなくなるまで、飽和水性  $NaHCO_3$  を用いて反応をクエンチした。水層をDCMにより3回抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$  により乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン類 1:1、次いで2:1、次いで純粋なEtOAc) により精製し、(5R,6S,7R)-5-(アセトキシメチル)-2-(2,

40

50

2-ジフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (36) を得た (0.209g、収率75%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) 2.09 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.31-4.34 (m, 1H), 4.91-4.93 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 5.27 (s, 1H), 5.35-5.37 (m, 1H), 6.00 (tt, 1H, J = 3.7, 57.5 Hz), 6.24 (d, 1H, J = 6.5 Hz)。

【 0 1 8 4 】

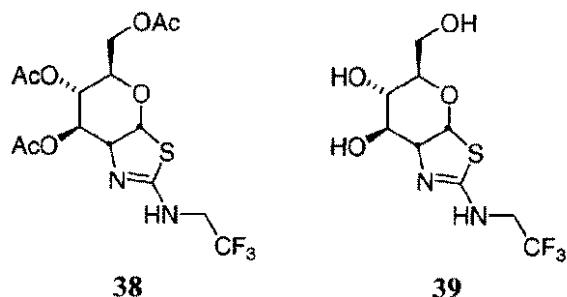
(5R,6S,7R)-5-(アセトキシメチル)-2-(2,2-ジフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(0.209g, 0.51mmol)を、無水MeOHに溶解させた。固体のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>をその溶液が塩基性になるまで加え、その反応物を室温にて攪拌した(1.5時間)。その反応物を濾過し、次いで真空中において濃縮させた。得られた油をDCMとMeOHが5:1の溶媒系を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、(5R,6S,7R)-2-(2-フルオロエチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(37)を得た(0.106g、収率74%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 3.26-3.27 (m, 1H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.58-3.61 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H, J = 2.3, 11.9 Hz), 3.93 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 4.08 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.01 (tt, 1H, J = 4.3, 56.4 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 6.4 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 58.84, 69.85, 74.23, 75.17, 90.09, 114.19 (t, J<sub>C-F</sub> = 241 Hz), 161.92。

### 【实施例 20】

〔 0 1 8 5 〕

化合物38および39：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(38)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(39)

【化 2 8】



(2S 3R 4R)

(2S,3R,4R,5S,6R)-3-(アセトトリル)、3-トリフルオロエチル-2-ヒドロ-2-ヒドロ-2,4,5-トリイルトリアセテート (0.56g, 1.44mmol) /  $\text{CH}_3\text{CN}$ の攪拌溶液に、ニートな2,2,2-トリフルオロエチルアミン (0.236g, 1.74mmol) を滴加した。その反応物をTLCによって完了が確認されるまで室温にて攪拌した (3時間)。飽和水性 $\text{NaHCO}_3$ により反応をクエンチした (15mL)。次いで水層をDCMにより3回抽出し、有機層を合わせ、 $\text{MgSO}_4$ により乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮した混合物をEtOAcとヘキサン類が1:1の溶媒系におけるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チオウレイド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た (0.576g、収率81%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.00 (6H, s), 2.04 (s, 3H), 3.87-3.90 (m, 1H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 5.07 (t, 1H,  $J$  = 9.6 Hz), 5.27 (t, 1H,  $J$  = 9.8 Hz), 5.73 (d, 1H,  $J$  = 8.5 Hz), 6.75 (s, 2H)。

【 0 1 8 6 】

単離した上記の生成物 (0.576g, 1.18mmol) を無水DCMに加え、 $\text{SnCl}_4$  (1.23g, 4.72mmol) を滴加した。その反応混合物を室温にて一晩攪拌した (16時間)。その溶液が塩基性になり、それ以上気体が発生しなくなるまで、飽和水性 $\text{NaHCO}_3$ を用いて反応をクエンチし

た。水層をDCMにより3回抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>により乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン類 1 : 1、次いで2 : 1) により精製し、(5R,6S,7R)-5-(アセトキシメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(38)を得た(0.328g、収率65%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.00 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.71-4.75 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.99-4.11 (m, 3H), 4.29-4.31 (m, 1H), 4.87 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 5.33-5.34 (m, 1H), 6.58 (d, 1H, J = 6.6 Hz)。

## 【0187】

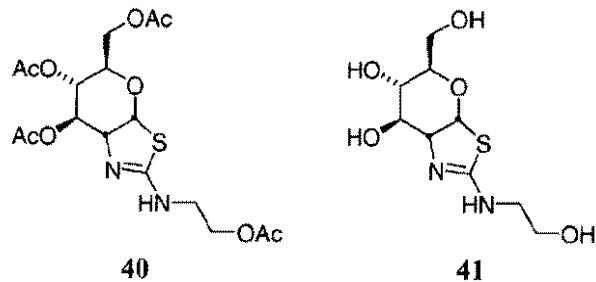
(5R,6S,7R)-5-(アセトキシメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(0.328g、0.776mmol)を、無水MeOHに溶解させた。固体のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>をその溶液が塩基性になるまで加え、その反応物を室温にて搅拌した(1時間)。その反応物を濾過し、次いで真空中において濃縮した。最終反応混合物をDCMとMeOHが5:1の溶媒系を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、(5R,6S,7R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(39)を得た(0.110g、収率47%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 3.47-3.50 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 2H), 3.81 (d, 1H, J = 11.8 Hz), 3.92 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 4.10 (q, 1H, J = 6.9 Hz), 6.35 (d, 1H, J = 6.0 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 61.94, 69.79, 74.31, 75.35, 123.82, 126.04, 175.25, 225.56。

## 【実施例21】

## 【0188】

化合物40および41：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-アセトキシエチルアミノ)-5-(アセトキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(40)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(41)

## 【化29】



(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-イソチオシアナト-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート(500mg、1.3mmol) / CH<sub>3</sub>CN(10mL)の搅拌溶液に、2-アミノエチルアセテート・トリフルオロ酢酸塩(2-aminoethyl acetate trifluoroacetate)(600mg、3mmol)およびトリエチルアミン(0.5mL、3.5mmol)を加えた。その混合物を室温にて1時間搅拌した。その溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)により希釈し、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>(20mL)により洗浄し、その有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。その残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 1:1)により精製し、白色の泡として(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3-(2-アセトキエチル)チオウレオイド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た(580mg、収率92%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.66-3.80 (m, 2H), 3.85 (ddd, 1H, J = 2.5, 4.5, 9.0 Hz), 4.14 (dd, 1H, J = 2.0, 12.5 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 5.0, 5.0 Hz), 4.29 (dd, 1H, J = 4.5, 12.5 Hz), 4.65-4.75 (m, 1H), 5.13-5.22 (m, 2H), 5.73 (d, 1H, J = 8.5 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 20.82, 20.86, 20.98, 21.04, 21.19, 40.51, 57.21, 61.85, 62.75, 68.25, 71.84, 73.12, 92.65, 169.34, 169.73, 170.13, 170.49, 170.77, 1

10

20

30

40

50

84.26。

【0189】

上記のチオ尿素 (300mg、0.35mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) に溶解させ、TFA (0.4mL、5.4mmol) を加えた。次いで得られた混合物を室温にて5時間攪拌した。その溶液を飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (20mL) により希釈し、次いで得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×10mL) により抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、無色の油として(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(2-アセトキシエチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (40)を得た (248mg、収率93%)。この生成物は次の反応に用いるのに十分に純粋であった。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.11 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 3.52 (ddd, 1H, J = 4.2, 7.2, 14.0 Hz), 3.63 (ddd, 1H, J = 3.6, 4.2, 14.0 Hz), 3.83 (ddd, 1H, J = 3.0, 5.5, 9.0 Hz), 4.13-4.18 (m, 2H), 3.63 (ddd, 1H, J = 3.6, 4.2, 11.0 Hz), 4.31 (ddd, 1H, J = 4.2, 7.2, 11.0 Hz), 4.38 (dd, 1H, J = 3.5, 6.6 Hz), 4.97 (dd, 1H, J = 5.5, 9.0 Hz), 5.44 (dd, 1H, J = 3.5, 5.5 Hz), 6.26 (d, 1H, J = 6.6 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 20.81, 20.86, 20.91, 21.03, 43.34, 62.72, 63.27, 68.51, 69.08, 71.71, 72.69, 89.98, 159.71, 169.53, 169.75, 170.68, 171.04。

【0190】

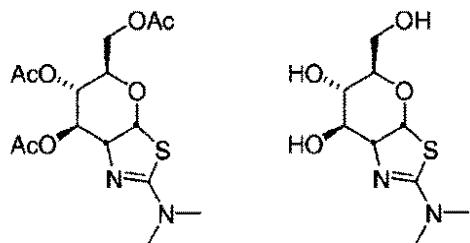
上記のテトラアセテート (195mg、0.45mmol) をMeOH (10mL) に溶解させ、次いでK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10mg、0.07mmol) を加えた。得られた混合物を室温にて1時間攪拌した。その混合物を濃縮し、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9mL) により希釈し、次いでシリカゲルカラムの上に注いだ。そのカラムから溶出させ (MeOH : EtOAc 1 : 1)、無色の油として表題化合物41を得た (105mg、収率88%)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 3.35 (dd, 1H, J = 4.8, 6.0 Hz), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J = 5.4, 9.0 Hz), 3.61-3.69 (m, 4H), 3.79 (dd, 1H, J = 1.8, 11.4 Hz), 3.95 (dd, 1H, J = 5.4, 5.4 Hz), 4.08 (dd, 1H, J = 6.0, 6.0 Hz), 6.32 (d, 1H, J = 6.0 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 47.21, 62.08, 63.36, 71.25, 75.62, 75.72, 76.32, 91.11, 163.68。

【実施例22】

【0191】

化合物42および43：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(ジメチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (42) および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール (43)

【化30】



42

43

(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-イソチオシアナト-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート (0.51g、1.32mmol) / CH<sub>3</sub>CNの攪拌溶液に、固体のジメチルアミン塩酸塩を加えた。その反応物を、TLCによって完了が確認されるまで室温にて攪拌した (1時間)。その反応物を最少量の飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (15mL) により洗浄した。次いで水層をDCMにより3回抽出し、有機層を合わせ、MgSO<sub>4</sub>により乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮した混合物をEtOAcとヘキサン類 (1 : 1) の溶媒系におけるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3,3-ジメチルチオウレイド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た (0.51g、収率91%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.00 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.06 (s, 50

, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.17 (s, 6H), 3.79-3.82 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.22 (d, 1H,  $J$  = 4.7, 12.5 Hz), 5.16-5.24 (m, 2H), 5.31 (dd, 1H,  $J$  = 9.4 Hz), 5.72 (d, 1H,  $J$  = 9.2 Hz), 5.77 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz)。

【0192】

単離した上記の生成物 (0.51g, 1.17mmol) を、DCMに溶解させた。この溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.0g, 8.76mmol) を加え、その反応物を一晩攪拌した (16時間)。飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (20mL) を用いて反応をクエンチした。水層を DCMにより3回抽出し、合わせた有機層を  $\text{MgSO}_4$  により乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮した混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン類、1 : 1) により精製し、(5R,6S,7R)-5-(アセトキシメチル)-2-(ジメチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (42) を得た (0.19g、収率42%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.99 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 3.90-3.94 (m, 1H), 4.00-4.16 (m, 2H), 4.42 (t, 1H,  $J$  = 6.1 Hz), 4.92 (dd, 1H,  $J$  = 5.1, 9.5 Hz), 5.32 (t, 1H,  $J$  = 5.3 Hz), 6.35 (d, 1H,  $J$  = 6.7 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14.28, 20.80, 41.62, 50.22, 60.60, 62.53, 66.08, 67.65, 70.15, 71.15, 88.07, 88.12, 167.37, 169.77, 170.27, 170.86。

【0193】

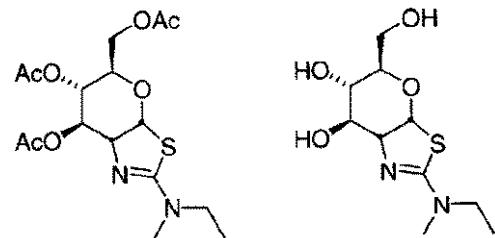
単離した上記の生成物 (0.185g, 0.494mmol) を無水  $\text{MeOH}$  に溶解させた。 $\text{K}_2\text{CO}_3$  をその溶液が塩基性になるまで加え、その反応物を室温にて攪拌した (1.5時間)。その反応物を濾過し、次いで真空中において濃縮した。最終反応混合物を DCMと  $\text{MeOH}$  が 5 : 1 の溶媒系を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、(5R,6S,7R)-2-(ジメチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール (43) を得た (0.092g、収率75%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール- $d_4$ ) 3.04 (s, 6H), 3.48 (dd, 1H,  $J$  = 6.0 Hz), 3.62-3.69 (m, 2H), 3.81 (d, 1H,  $J$  = 11.7 Hz), 3.87 (t, 1H,  $J$  = 6.1 Hz), 4.07 (t, 1H,  $J$  = 6.3 Hz), 6.38 (d, 1H,  $J$  = 6.5 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, メタノール- $d_4$ ) 39.23, 69.80, 69.52, 73.43, 73.52, 74.51, 79.39, 90.67, 161.87, 165.33。

【実施例 23】

【0194】

化合物44および45 : (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(エチル(メチル)アミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (44) および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(エチル(メチル)アミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール (45)

【化31】



44

45

(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-イソチオシアナト-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート (1.10g、2.8mmol) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL) の攪拌溶液に、ニートなエチル(メチル)アミン (310  $\mu\text{L}$ 、3.6mmol) を滴加した。その混合物を室温にて1時間攪拌した。濃縮して溶媒を除去した。その残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 1 : 1) により精製し、白色の泡として(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3-エチル-3-メチルチオウレイド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た (1.09g、収率86%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.15 (t, 3H,  $J$  = 7.0 Hz), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3

.08 (s, 3H), 3.74-3.81 (m, 3H), 4.16 (dd, 1H,  $J = 2.0, 12.5$  Hz), 4.27 (dd, 1H,  $J = 4.5, 12.5$  Hz), 5.14 (t, 1H,  $J = 10.0$  Hz), 5.26 (t, 1H,  $J = 10.0$  Hz), 5.34-5.40 (m, 2H), 5.78 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz)。

## 【0195】

上記のチオ尿素 (155mg, 0.35mmol) を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5mL) に溶解させ、TFA (20  $\mu\text{L}$ , 2.63 mmol) を加えた。次いで得られた混合物を室温にて16時間攪拌した。その溶液を飽和水性 $\text{NaHCO}_3$  (20mL) により希釈し、次いで得られた混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$ mL) により抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮し、淡黄色の泡として(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(エチル(メチル)アミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (44)を得た (134mg、収率100%)。この生成物は次の反応に用いるのに十分に純粹であった。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz) 1.16 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.24-3.31 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 1H), 4.14 (d, 2H,  $J = 4.5$  Hz), 4.34 (d d, 1H,  $J = 4.5, 6.5$  Hz), 4.93 (dd, 1H,  $J = 3.0, 10.0$  Hz), 5.40 (dd, 1H,  $J = 3.0, 4.5$  Hz), 6.21 (d, 1H,  $J = 6.5$  Hz)。

## 【0196】

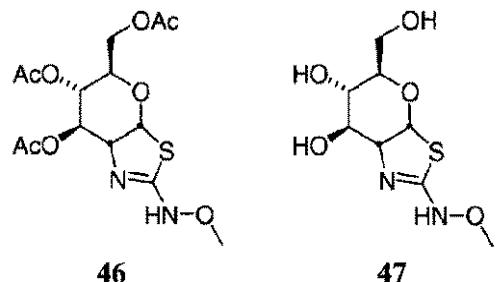
上記のトリアセテート (134mg, 0.35mmol) を $\text{MeOH}$  (2.0mL) に溶解させ、次いで $\text{K}_2\text{CO}_3$  (72mg、0.52mmol) を加えた。得られた混合物を室温にて2時間攪拌した。その混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9mL) により希釈し、次いで塩基性 $\text{Al}_2\text{O}_3$  (1g) カラムの上に注いだ。そのカラムから10-25% $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  により溶出させ、白色固体として表題化合物45を得た (57.4mg、収率57%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.07 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 2.88 (s, 3H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.67-3.73 (m, 2H), 3.79 (dd, 1H,  $J = 3.5, 7.0$  Hz), 3.88 (t, 1H,  $J = 6.5$  Hz), 4.07 (t, 1H,  $J = 6.5$  Hz), 4.60 (br s, 3H), 6.28 (d, 1H,  $J = 6.5$  Hz)。 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 11.88, 35.70, 46.93, 60.82, 68.02, 73.03, 73.76, 74.02, 90.19, 162.40。MS (EI) :  $m/z$  263 (M+1)。 $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  の解析計算値 : C, 45.79 ; H, 6.92 ; N, 10.68 ; 測定値 : C, 46.01 ; H, 7.18 ; N, 10.46。

## 【実施例24】

## 【0197】

化合物46および47 : (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(メトキシアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (46) および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール (47)

## 【化32】



メトキシアミン塩酸塩 (180mg、2.16mmol) / アセトニトリル (7mL) の懸濁物に、(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-6-(アセトキシメチル)-3-イソチオシアナト-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート (560mg、1.44mmol)、次いでトリエチルアミン (300  $\mu\text{L}$ 、2.16mmol) を加えた。その混合物を室温にて2時間攪拌した。濃縮して溶媒を除去した。その残渣をシリカゲル上のフラッショクロマトグラフィー (ヘキサン /  $\text{EtOAc}$  1 : 1) により精製し、白色固体として(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(3-メトキシチオウレイド)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た (545mg、収率87%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.05 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.82-3.85 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H,  $J = 2.5, 12.5$  Hz), 4.28 (dd,

1H,  $J = 4.5, 12.5$  Hz), 5.03 (dd, 1H,  $J = 10.0, 13.0$  Hz), 5.20-5.30 (m, 2H), 5.84 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.01 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz).

【 0 1 9 8 】

上記のチオ尿素 (210mg、0.48mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) に溶解させ、TFA (180 μL、2.41m mol) を加えた。その混合物を室温にて16時間攪拌した。その溶液を飽和水性NaHCO<sub>3</sub> (10m L) により希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10mL) により抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、粗製生成物を得た。この生成物をシリカゲルカラムから1:1 ヘキサン / EtOAcによって溶出させて精製し、白色の泡として(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-(メトキシアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート (46)を得た (122mg、収率67%)。この生成物を示した<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、およそ1:1の回転異性体混合物であった。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) 2.05 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.88 (t, 1H, J = 6.5 Hz), 3.99 (td, 1H, J = 6.5, 1.5 Hz), 4.11-4.14 (m, 2H), 4.23-4.31 (m, 4H), 4.98 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 5.00 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 5.16 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 5.19 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 5.20 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.10 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 6.16 (d, 1H, J = 6.0 Hz)。

[ 0 1 9 9 ]

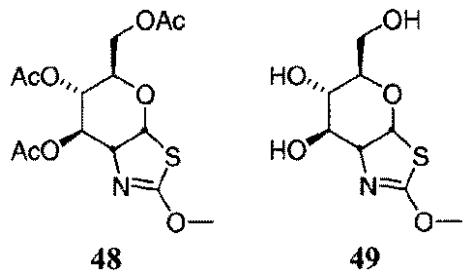
上記のトリアセテート (63mg, 0.17mmol) をMeOH (1.0mL) に溶解させ、次いでK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54mg, 0.39mmol) を加えた。得られた混合物を室温にて30分間攪拌した。その混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9mL) により希釈し、次いでシリカゲルカラムの上に注いだ。そのカラムを5-15%メタノール / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> により溶出させ、白色固体として表題化合物47を得た (40mg、収率95%)。この生成物を示した<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、およそ2:1の回転異性体混合物であった。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 3.35-3.41 (m, 1H), 3.54-3.85 (m, 5H), 3.65 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 6.16 (d, 0.34H, J = 6.0 Hz), 6.31 (d, 0.66H, J = 6.0 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 60.65, 60.76, 61.14, 61.73, 62.45, 68.75, 68.88, 74.18, 74.83, 75.33, 75.66, 84.21, 84.70, 94.99, 157.65, 160.96。MS(CI) : m/z 251 (M+1)。C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Sの解析計算値 : C, 38.39 ; H, 5.64 ; N, 11.19 ; 測定値 : C, 38.20 ; H, 5.89 ; N, 11.06。

### 【实施例 2 5】

【 0 2 0 0 】

化合物48および49：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-メトキシ-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート(48)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(49)

【化 3 3】



(2S,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-イソチオシアナト-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテート(1.0g、2.57mmol) / 無水メタノール(10mL)の溶液を加熱還流した。TLCによる測定によるとその反応は1時間後に完了した。溶媒を真空中において除去した。次いでその生成物を3:1のヘキサン類/EtOAcの溶媒系を用いたフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、僅かに黄色をしたシロップとして(2R,3R,4R,5S,6R)-6-(アセトキシメチル)-3-(メトキシカルボノチオイルアミノ)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2,4,5-トリイルトリアセテートを得た(1.0g、収率92%)。<sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.11 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 3.81 (ddd, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 5.17 (m, 2H), 5.73 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.21 (d, 1H, J = 10.0 Hz).

【 0 2 0 1 】

上記のチオカルバメート (1.0g, 2.37mmol) を、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) に溶解させ、SnCl<sub>4</sub> (2.47g, 9.49mmol) を滴加した。その反応混合物を室温にて一晩攪拌した (16時間)。その溶液が塩基性になり、それ以上気体が発生しなくなるまで、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>を用いて反応をクエンチした。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により3回抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>により乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン類、1 : 1) により精製し、透明の油として (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アセトキシメチル)-2-メトキシ-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジイルジアセテート48を得た (0.65g、収率76%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.08 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.89 (ddd, 1H, J = 3.7, 4.6, 9.8 Hz), 3.92 (s, 3H), 4.12 (m, 2H), 4.36 (ddd, 1H, J = 1.0, 4.0, 6.9 Hz), 4.96 (ddd, 1H, J = 1.0, 2.9, 9.4 Hz), 5.40 (dd, 1H, J = 2.9, 4.0 Hz), 6.30 (d, 1H, J = 6.9 Hz)。

【0202】

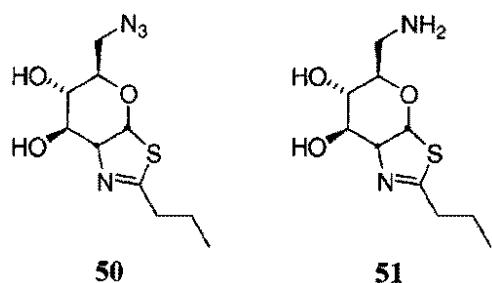
得られた上記の物質を一般手順Cに従って変換し、精製の後、無色の油として表題化合物49を単離した (0.33g、収率78%)。この場合、精製はシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) を用いて行った。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 3.45 (dd, 1H, J = 5.5, 9.2 Hz), 3.56 (ddd, 1H, J = 1.8, 8.7, 9.3 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 6.1, 11.8 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 1.7, 11.8 Hz), 3.84 (dd, 1H, J = 5.7, 5.8 Hz), 3.86 (s, 3H), 4.07 (dd, 1H, J = 6.2, 6.4 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 6.7 Hz)。 20

### 【实施例 2-6】

【 0 2 0 3 】

化合物50および51：(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アジドメチル)-2-プロピル-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(50)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アミノメチル)-2-プロピル-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(51)

【化 3 4】



(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-プロピル-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール (200mg, 0.81mmol) をピリジン (2mL) およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) に溶解させ、0 °C に冷却した。次いで塩化トシリル (230mg, 1.2mmol) を加え、その溶液を1時間おいて室温まで温めた。その混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) により希釈し、水 (2 × 5mL) により洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。得られた無色の残渣 (280mg) をDMF (3mL) に入れ、NaN<sub>3</sub> (158mg, 2.4mmol) を加えた。得られた混合物を55

にて2日間攪拌した。その混合物を濃縮し、得られた残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) に溶解させ、水により洗浄し (2 × 5mL) 、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>) 、濾過し、濃縮した。その残渣のシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (MeOH : EtOAc, 1 : 9) から、無色の油として (3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(アジドメチル)-2-プロピル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3, 2-d] チアゾール-6, 7-ジオール (50) 180mgを得た (収率82%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) : 0.98 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.63-1.67 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.54 (dd, 1H, J = 4.3, 9.5 Hz), 3.44 (dd, 1H, 2.3, 12.0 Hz), 3.55 (d

d, 1H, J = 6.2, 12.0 Hz), 4.06 (dd, 1H, J = 4.4, 4.6 Hz), 4.29 (m, 1H, J = 4.3 Hz), 6.31 (d, 1H, J = 6.9 Hz)。

【0204】

得られた上記のアジド (200mg、0.81mmol) を3:1 THF:H<sub>2</sub>O (5mL) に溶解させ、トリフェニルホスフィン (310mg、1.2mmol) を加えた。次いでその溶液を室温にて一晩攪拌した。その混合物を濃縮し、次いで得られた残渣のシリカゲル上のフラッショクロマトグラフィー (MeOH:EtOAc 2:3) から、無色の油として (3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(アミノメチル)-2-プロピル-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール (51) 130mgを得た (収率75%)。この物質を0 にて何とも混合せず保存し、観察しながら時間をかけてゆっくり分解させた (7日間)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) : 0.97 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.63-1.67 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 2H), 3.39 (ddd, 1H, J = 2.5, 4.1, 9.0 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 4.1, 9.5 Hz), 3.64 (dd, 1H, J = 2.5, 12.5 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 6.1, 12.5 Hz), 4.04 (dd, 1H, J = 4.4, 4.5 Hz), 4.28 (m, 1H), 6.35 (d, 1H, J = 7.0 Hz)。<sup>10</sup>

【実施例27】

【0205】

O-GlcNAcアーゼ活性の阻害についてのK<sub>i</sub>値を測定するアッセイ

速度論的解析における実験手順： PBS緩衝液 (pH 7.4) において基質としてpNP-GlcNAc (0.5mM) を用いて酵素反応を行い、ペルチエ (Peltier) 温度調節器を備えたCary 3E UV-VIS分光光度計を用いて400nm、37 にて持続的にモニターした。反応物を500 μL石英キュベットにおいて予め約5分間加熱し、次いでシリングを用いて酵素10 μLを加えた (最終酵素濃度0.002mg/mL)。反応速度を、反応進行曲線の1分～3分の間の直線領域の直線回帰により測定した。それぞれの場合においてK<sub>i</sub>の1/5～5倍の濃度範囲の阻害剤を用いた。<sup>20</sup>

【0206】

上記のアッセイにおいて試験すると、本明細書における実施例に記載の多くの化合物が、1nM - 50 μMの範囲において、O-GlcNAcアーゼを阻害するK<sub>i</sub>値を示す。例えば、表4に示すO-GlcNAcアーゼ阻害についてのK<sub>i</sub>値が化合物2、4および6において得られた。K<sub>i</sub>値は全て Dixonプロットの直線回帰を用いて測定した。

【表4】

表4: O-GlcNAcアーゼについての阻害定数

化合物	O-GlcNAcアーゼK <sub>i</sub> (μM)
2	10
4	7.7
6	5.6

【実施例28】

【0207】

-ヘキソサミニダーゼ活性阻害についてのK<sub>i</sub>値を測定するアッセイ

速度論的解析における実験手順：酵素学的アッセイは全て、400nmにおける吸収測定により決定する遊離した4-ニトロフェノラートの量を測定するストップドアッセイ手順を用いて37 にて3回繰り返し行った。反応 (50 μL) は、酵素 (3 μL) をシリングを用いて加えることにより開始した。-ヘキソサミニダーゼの時間依存的アッセイにより、酵素は、アッセイ期間にわたって緩衝液中において安定であることが分かった：50mMクエン酸、100mM NaCl、0.1% BSA、pH 4.25。-ヘキソサミニダーゼは、濃度0.036mg/mLのものを、基質として濃度0.5mMのpNP-GlcNAcとともに用いた。阻害剤はK<sub>i</sub>の5～1/5倍の範囲の5つの濃度にて試験した。K<sub>i</sub>値はDixonプロットからのデータの直線回帰により決定した。<sup>40</sup>

【0208】

上記のアッセイにおいて試験すると、本明細書の実施例に記載の化合物の多くが5 μM - 10mMの範囲の-ヘキソサミニダーゼ阻害についてのK<sub>i</sub>値を示す。

## 【0209】

-ヘキソサミニダーゼに対するO-GlcNAcアーゼの阻害についての選択性の比率を本明細書において以下のように規定する：

$$K_I(-\text{ヘキソサミニダーゼ}) / K_I(\text{O-GlcNAcアーゼ})$$

一般に、本明細書の実施例に記載の化合物は、約1000～100000の範囲の選択性の比率を示す。例えば表3の化合物と比較すると、本明細書の実施例に記載の化合物の多くは、O-GlcNAcアーゼに対してより高い選択性を示す。よって、本発明の化合物は -ヘキソサミニダーゼに対してO-GlcNAcアーゼの阻害について高い選択性を示す。

## 【実施例29】

## 【0210】

ラット脳および筋肉のO-GlcNAcレベルの用量依存的な上昇

Sprague-Dawley系ラットの脳および筋肉組織におけるO-GlcNAc修飾レベルに対する(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-プロピル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール(化合物54；以後NAG-Btと称する)の静脈内(IV)投与の効果を測定した。動物は、Charles-Riverから5週齢の健康なオスのSprague-Dawley系ラットを入手した。動物を1週間気候に順応させ、6週齢の時点で適切な処置を開始した。8匹の動物の尾静脈に、様々な濃度のNAG-Btまたは媒体のみ(PBS)の静脈内注射を行った；NAG-Btの用量には0、2、5、10、25、50、100および250mg/kgが含まれた。7時間後、動物を屠殺し、死後の遅れを最小限にするために動物から組織をできる限り素早く摘出した。組織を直ちに液体窒素において凍結させ、後に用いるまで-80にて保管した。組織のホモジナイズは、手作業で粉碎して行い、次いで細胞溶解緩衝液(50mMトリス、pH 8.0、1mM PMSF、0.1% NP-40、1mM NAG-Bt)において、組織ホモジナイザー(IKA)を用いて4にてホモジナイズした。不溶性細胞の細片を17,900×g、4にて20分間遠心分離して除去し、得られた上清を使用するまで-20にて保管した。

## 【0211】

こうして得られたサンプルのウエスタンプロットティングを、先に報告されているように-O-GlcNAc抗体(CTD110.6；Covance)および-アクチン抗体を用いて行った<sup>106</sup>。NAG-Btまたは媒体単独により処置した動物からの等量のホモジナイズした脳および筋肉組織をSDS-PAGEにより分離し、次いで-O-GlcNAc 1次抗体および抗IgM-マウスIgG-HRPコンジュゲートによりプロービングした。得られたウエスタンプロットは図1A-Fに示しており、脳および筋肉組織の両方におけるO-GlcNAcレベルの用量依存的な上昇を明確に表している。図1Cおよび1Dは、上のパネル(図1Aおよび1B)においてロードしたサンプルの抗-アクチンmAbクローンAC-40、次いで抗マウスIgG-HRPコンジュゲートを用いてプロービングしたウエスタンプロットであり、等量のサンプルがロードされていることを表している。デンシトメトリーによるウエスタンプロット結果の分析(図1E-F)は、筋肉組織における効果と比較して(ベースラインに対しておよそ10倍のO-GlcNAcレベルの上昇)、250mg/kgを投与した脳組織において、より明白な効果(ベースラインに対しておよそ25倍のO-GlcNAcレベルの上昇)を表している。これらの結果はその図において、NAG-BtのIV投与による脳および筋肉のO-GlcNAcレベルの上昇における用量反応を示し、脳における観察可能な効果に必要な最小IV用量は、用いた条件下において、およそ5mg/kgであることを示している。

## 【実施例30】

## 【0212】

ラット脳におけるタウのリン酸化レベルの減少

Sprague-Dawley系ラットの脳組織におけるタウのリン酸化レベルに対するNAG-Btの経口投与の効果を測定した。動物は全てCharles-Riverから5週齢の健康なオスのSprague-Dawley系ラットを入手した。動物を1週間気候に順応させ、6週齢の時点で適切な処置を開始した。4匹の動物に100mg/kg/日のNAG-Btを含有する飼料を5日間与えた。阻害剤を含有しない飼料を与えたさらなる4匹の動物を対照として用いた。5日間の終わりに、動物を11時間絶食させ、次いでNAG-Btを含む飼料を与えた4匹の動物の尾静脈にそれぞれ50mg/kgのNAG-

10

20

30

40

50

Btを静脈内投与した。全ての動物をさらに5時間絶食させ、次いでそれらを屠殺し、脳を摘出し、保管し、実施例29に記載のように実験した。

【0213】

こうして得られたサンプルのウエスタンプロッティングを、先に報告されているように、-O-GlcNAc抗体 (CTD110.6; Covance) および アクチン抗体を用いて行った<sup>106</sup>。タウのプロッティングにおいて、pS199、pS214、pS217、pS262、pS396およびpS422 (Biosource)、Tau-5 (Lab Vision; 非PTM依存性タウ抗体)、Tau-1 (Chemicon; 非リン酸化Ser195、Ser198、Ser199およびSer202に選択性)、およびpS404 (Sigma) 抗体を、製造者のプロトコールに従って用いた。NAG-Btにより処置した、または処置しなかった動物からの等量のホモジナイスした脳組織をSDS-PAGEにより分離し、次いで1次抗体および適切な2次抗体（必要に応じて、抗マウスまたは抗ウサギIgG-HRPコンジュゲートのいずれか）のそれぞれによりプロービングした。得られたウエスタンプロットは図2A-1に示しており、NAG-Btにより処置した後の脳の複数の部位におけるタウのリン酸化の減少を表しており；「+」を記したレーンはNAG-Btを投与した動物からのサンプルを示し、「-」を記したレーンは媒体のみを投与した動物からのサンプルを示す。処置した動物は、Tau-1エピトープ (Ser195、Ser198、Ser199およびSer202を含む)、Ser199、Ser262、Ser396、Ser422およびThr231においてリン酸化の減少を示し；Tau-5・1次抗体を用いてプロービングした脳ライセートは、等量のサンプルがロードされていることを示す。NAG-Btによる処置はSer214およびSer404においてリン酸化を増大させ、結果は、非選択的O-GlcNAcアーゼ阻害剤を用いて培養した細胞における観察と一致している<sup>16</sup>。NAG-Btの投与は、タウの毒性の自己集合に関する2つの決定的に重要な部位 (Thr231およびSer396) のリン酸化を本質的に阻止する<sup>116, 117</sup>。これらのデータは、NAG-Btの経口投与には、脳におけるタウのリン酸化レベルを減少させる総体的な効果があることを示している。

【実施例31】

【0214】

ラットの心臓におけるO-GlcNAcレベルの上昇

Sprague-Dawley系ラットの心臓組織におけるO-GlcNAcレベルに対する(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール (化合物25、以後NAG-AEと称する)の静脈内(IV)投与の効果を測定した。動物はCharles-Riverから5週齢の健康なオスのSprague-Dawley系ラットを入手した。動物を1週間気候に順応させ、6週齢の時点で適切な処置を開始した。9匹の動物の尾静脈に、50mg/kgのNAG-AEを静脈内注射し、注射後、以下の時間の経過後にそれぞれ1匹の動物を屠殺した：0、1、2、4、7、10、13、16および20時間。さらに、1匹の動物に媒体 (PBS-pH 7.4) を注射し、2時間後に屠殺して対照として用いた。屠殺した動物から、死後の遅れを最小限にするためにできる限り素早く組織を摘出した。それぞれの動物から的心臓を直ちに液体窒素において凍結させ、後に用いるまで -80°にて保管した。心臓組織のホモジナイスを手作業で粉碎して行い、次いで細胞溶解緩衝液 (50mMトリス、pH 8.0、1mM PMSF、0.1% NP-40、1mM NAG-Bt) において4°にて組織ホモジナイザー (IKA) を用いてホモジナイスした。不溶性細胞の細片を17,900×g、4°にて20分間遠心分離して除去し、得られた上清を使用するまで -20°にて保管した。

【0215】

こうして得られたサンプルのウエスタンプロッティングを、先に報告されているように、-O-GlcNAc抗体 (CTD110.6; Covance) および -アクチン抗体を用いて行った<sup>106</sup>。様々な時間NAG-AEにより処置した動物からの等量のホモジナイスした心臓組織をSDS-PAGEにより分離し、次いで -O-GlcNAc 1次抗体および抗IgM-マウスIgG-HRPコンジュゲートによりプロービングした。得られたウエスタンプロットは図3A-Bに示しており、心臓組織におけるO-GlcNAcレベルの時間依存的な上昇を明確に表しており、4~13時間に最大の効果が得られている。図3Bは、上のパネル (図3A) においてロードしたサンプルの、抗 -アクチンmAbクローンAC-40、次いで抗マウスIgG-HRPコンジュゲートを用いてプロービングしたウエスタンプロットを示しており、等量のサンプルがロードされていることを表してい

10

20

30

40

50

る。これらの結果はその図においてNAG-AEのIV投与から生じる心臓におけるO-GlcNAcレベルの上昇を示している。本発明の他の化合物はNAG-AEと同様にふるまう。

【実施例32】

【0216】

トランスジェニックP301L JNPL3マウスにおけるNFT形成の減少

動物への投与および組織収集。ヒト変異タウタンパク質 (P301L) を過剰発現するヘミ接合性トランスジェニックメスJNPL3マウスおよび野生型対照マウスをTaconic Farms, Inc. 10 から入手した ( それぞれモデル番号001638-T-Fおよび001638-W-F ) 。マウスは配達時に10-12週齢であり、本研究において「1週」と名付けた。1週において、これらのマウスを4つのグループに分けた：グループA ( トランスジェニックマウス ) には研究を通して媒体のみを投与する；グループB ( トランスジェニックマウス ) には1~15週に100mg/kg/日のNAG-Btを含む飼料を与え、次いで16~32週に1000mg/kg/日のNAG-Btを含む飲料水に切り替えた；グループD ( トランスジェニックマウス ) には1~15週に媒体のみを、次いで16~32週に500mg/kg/日のNAG-AEを含む飲料水を与えた；グループE ( 野生型 ) には研究を通して媒体のみを与えた。32週において、グループ毎に3匹の動物を屠殺し、組織を収集した。トランスジェニックマウスおよび対照はCO<sub>2</sub>チャンバーを用いて屠殺した。呼吸が止まつてから約45秒後に、0.9%NaCl緩衝液30mL、次いで4%パラホルムアルデヒド ( 1×リン酸緩衝生理食塩水、PBS、pH 7.4におけるw/v ) 30mLを経心的に灌流した。次いで脳を慎重に解剖し、4%パラホルムアルデヒドにおいて後固定し、20%スクロース ( 1×PBSにおけるw/v ) において4 20 にて24時間寒冷保護した。

【0217】

クリオスタッフにおける切片作製。次いで脳を最適切断温度 ( OCT ) 培地 ( Tissue Tek ) を用いてマウントし、Reichert-JungのCryocut 1800 ( Leica ) においてFeatherのミクロトーム刃 ( Tissue Tek ) を用いて50 μmの矢状に切片化し、後の実験のために1×PBS中において。クリオスタッフの温度は -17 ~ -19 にセットした。

【0218】

免疫組織化学的染色。自由に浮いている50 μmの矢状の切片 ( 正中線から側方に約0.6mm 30 、「Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates ( マウス脳の定位座標アトラス ) 」、第2版、George PaxinosおよびLeith B.J. Franklin ) を0.3% Triton X-100を含有する1×PBSにより15分間透過処理した。10%ヤギ血清および2.5% BSAにより室温にて1時間プロックした後、切片を特異的抗体とともに4 にて一晩インキュベートした ( 1次抗体：抗OGlcNAc ( Covance ) ；抗リン酸化Tau-ser404 ( Santa Cruz ) ) 。次いで切片を0.3% Triton X-100 / PBSにより15分間、3回洗浄し、Cy3またはFITCとの特異的2次抗体コンジュゲートとともに室温にて暗中、1.5時間インキュベートした。1×PBS中において数回洗浄した後、切片をスライド上にマウントし、暗中にて空気乾燥させた。乾燥したら、スライドにVectashieldの封入剤 ( Mounting medium ) ( Vector Laboratories, Inc. ) を加え、カバーガラスをかけた。カバーガラスを透明のマニキュア液によりシールし、スライドを暗中、4 にて保管した。陰性対照の染色においては、切片を1次抗体を加えずにインキュベートした。

【0219】

イメージング。切片をLeicaの蛍光顕微鏡 ( DM4000B ) を用いて可視化した。フィルターセット ( 励起ピーク : 480nm、放出ピーク : 520nm、Leica ) をO-GlcNAc/FITCイメージングに用い、別のフィルターセット ( 励起フィルター : 530-550nm、放出フィルター : 570nm、Leica ) をリン酸化Tau-ser404/Cy3イメージングに用いた。スポットデジタルカメラ ( Diagnostic Instruments, Sterling Heights, MI, USA ) を用いて脳の海馬領域から10のイメージを取得し、LAS ( Leica Application Suite ) ソフトウェアによって処理した。

【0220】

各グループのそれぞれのマウスからの海馬の脳切片のイメージを図4A-Hに示す。右手側のイメージ ( 図4E-H ) は抗OGlcNAc抗体により染色した切片であり、明るい領域は高レベルのタンパク質のO-GlcNAc修飾を有する領域に相当する。左手側のイメージ ( 図4A-D ) は

10

20

30

40

50

抗リン酸化Tau-Ser404抗体により染色した切片であり、明るい領域は高レベルのリン酸化タウタンパク質を有する領域に相当する；特に、明るいドットは、高リン酸化タウタンパク質の凝集、または神経原線維変化（NFT）に相当する。灰色のボックスは比較のために同様の切片領域を強調したものである。媒体のみを投与したグループ（グループEおよびA、図4E-F）は低レベルのタンパク質のO-GlcNAc修飾を示し、NAG-BtまたはNAG-AEのいずれかを投与したグループ（グループBおよびD、図4G-H）は劇的に上昇したレベルのO-GlcNAc修飾を示す（右手側のパネル）ことが明らかである。グループ間ににおける高リン酸化タウおよびNFT形成の差異はより著しい。予想した通り、野生型マウス（グループE、図4A）は低レベルのリン酸化タウを示し、非処置のトランスジェニック動物（グループA）は、大規模なタウのリン酸化およびNFT形成を示す。しかしながら、NAG-BtまたはNAG-AEのいずれかを投与したグループ（グループBおよびD、それぞれ図4Cおよび4D）は、非処置のトランスジェニック動物（グループA、図4B）と比較して、劇的に減少したレベルのタウのリン酸化およびNFT形成を示す。これらのイメージは、本発明の化合物がアルツハイマー病のネズミモデルにおいてNFTおよび全体的なタウリン酸化の数を減少させる望ましい効果を有するという、説得力のある証拠を提供している。10

### 【実施例33】

#### 【0221】

ラットに8ヶ月繰り返し投与する毒性学的研究

Sprague-Dawley系ラットに(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-プロピル-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール（NAG-Bt）を8ヶ月にわたり繰り返し経口投与する毒性学的効果を測定した。動物は全てCharles-Riverから5週齢の健康なオスのSprague-Dawley系ラットを入手した。動物を1週間気候に順応させ、6週齢の時点で適切な処置を開始した。8匹の動物に、100mg/kg/日のNAG-Btを含有する飼料を8ヶ月にわたり与えた。阻害剤を含まない飼料を与えたさらに8匹の動物を対照として用いた。この期間、体重、飼料消費量、水消費量および血糖値を、各グループの動物についてモニターした（図5A-D；それぞれ、対照ラットのデータは四角で表され、投与ラットのデータは丸で表される）；2グループ間に有意差は見られなかった。この期間、NAG-Btを投与したグループにおいて、肉眼による病理学的異常または行動の違いは観察されなかった。4ヶ月間投与した後、各グループにつき4匹のラットから血液および尿サンプルを収集した。これらのサンプルを血液学的に（CBC）、血液生化学的に、および尿分析により解析した（表5および6）；グループ間ににおいて統計学的有意差は検出されなかった。20

#### 【0222】

30

【表5-1】

表5は、100mg/kg/日のNAG-Btを4ヶ月間経口投与したラットにおける、対照に対する血液学的(CBC)および血液生化学的検査の結果を示す

CBC/血清測定	非処置 (n = 4ラット)		処置 (n = 4ラット)		10
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
非エステル型脂肪酸 (mM)	1.8	0.6	1.8	0.8	
赤血球数 (L-1)	9.3	1.0	10.1	0.7	
白血球数 (1e9 /l)	4.5	1.7	3.8	0.8	10
リンパ球%	88.3	3.3	82.3	6.8	
単球%	4.3	2.2	4.3	1.9	
多核球 (Polys) %	7.5	2.4	10.8	5.0	
ヘモグロビン (g/L)	157.8	13.4	169.5	10.3	
ヘマトクリット (l/l)	0.5	0.0	0.5	0.0	
平均赤血球容積 (fL)	53.8	1.5	53.3	1.3	
平均赤血球血色素 (pg)	16.9	0.6	16.9	0.6	
平均赤血球血色素濃度 (g/l)	314.5	6.0	318.5	4.4	20
RDW	16.6	1.5	17.4	0.8	
血小板数 (10e9/L)	441.8	173.0	561.8	360.0	
平均血小板容積 (fL)	11.5	2.1	9.3	2.3	
グルコース (mM)	1.9	0.6	2.0	1.0	
血液尿素窒素 (mM)	8.1	2.4	8.9	0.8	
クレアチニン (uM)	23.8	11.0	29.0	9.1	
ナトリウム (mM)	147.0	0.8	145.8	2.1	
カリウム (mM)	6.4	0.6	5.9	0.6	30
カルシウム (mM)	2.7	0.0	2.7	0.1	
リン (mM)	2.3	0.2	2.2	0.2	
全タンパク質 (g/l)	78.0	2.7	78.0	4.5	
アルブミン (g/l)	49.8	1.5	47.8	4.7	
グロブリン (g/l)	28.3	2.5	30.3	1.0	
アルブミン/グロブリン	1.8	0.2	1.6	0.2	
総ビリルビン (uM)	0.0	0.0	0.0	0.0	
アルカリホスファターゼ (iu/l)	152.5	28.2	168.3	27.8	40
AST (iu/l)	255.8	56.2	202.3	37.9	
ガンマgt (iu/l)	12.0	4.3	17.5	4.2	

【0223】

【表5-2】

塩素イオン (mM)	106.0	0.0	104.5	1.9	
二酸化炭素 (mM)	15.8	1.3	17.5	1.3	
重量モル浸透圧濃度 (mmol/kg)	295.3	3.5	292.9	3.4	
アニオンギャップ	31.8	1.7	29.8	2.2	
クレアチニンホスホキナーゼ (iu/l)	1591.0	325.5	1324.5	321.6	
ALT (iu/l)	124.3	29.5	109.3	18.4	
ソルビトールデヒドロゲナーゼ (iU/L)	15.8	7.6	22.3	7.3	10
コレステロール (mM)	1.9	0.3	2.9	0.6	
トリグリセリド (mM)	1.8	0.5	2.7	1.4	

【0224】

【表6】

表6は100mg/kg/日のNAG-Btを4ヶ月間経口投与したラットにおける、対照に対する尿分析の結果を示す

尿測定	非処置 (-)				処置 (+)			
	SP. GR.	1.06	1.05	1.05	1.05	1.042	1.046	1.036
外観	透明	僅かに曇っている (Sclld)	透明	僅かに曇っている (Sclld)	濁り	濁り	透明	
色	黄色	黄色	蒼白色	黄色	黄色	黄色	黄色	
タンパク質 (g/L)	微量	1	微量	微量	1	陰性	陰性	
グルコース	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
血液	2+	微量	陰性	1+	2+	陰性	2+	30
ビリルビン	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
ウロビリ	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	
WBC	0-3	0-3	陰性	陰性	0-3	陰性	陰性	
RBC	6.0-10	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	陰性	
上皮	少数	少数	少数	陰性	陰性	陰性	陰性	
硝子円柱	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
顆粒円柱	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
RBC円柱	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	40
細菌	陰性	陰性	陰性	陰性	中程度	陰性	陰性	
粘液	陰性	少数	陰性	陰性	陰性	少数	陰性	
結晶	PO4	PO4	PO4	PO4	PO4	PO4	PO4	
量	多量	中程度	少量	少量	多量	多量	多量	

【0225】

ALT、AST、ビリルビンまたはソルビトールデヒドロゲナーゼには投与グループにおいて特に変化は観察されず、このことは肝臓毒性がないことを示している。8ヶ月の終わりに、全ての動物を屠殺し、それらの器官を摘出して重さを量った。各グループからの6匹の

10

20

30

40

50

動物についての器官の重量（脳、肝臓、肺臓、脾臓、心臓、脂肪、筋肉）を図6に示す；グループ間に有意差は観察されなかった。これらの結果は、ラットへのNAG-Btの長期間投与に起因する重大な毒物学的結果はないことを示している。この証拠は、タンパク質のO-GlcNAcレベルの変調に反応する疾患症状を安全に処置するためにヒトにおいて本発明の化合物を使用することを支持している；特に、これらのデータは、本発明の化合物が治療のために用いることができる適切な安全性プロフィールを有することを示している。

【実施例34】

【0226】

ラット脳におけるタウのリン酸化レベルの減少

Sprague-Dawley系ラットの脳組織におけるタウのリン酸化レベルに対する(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール（化合物25、NAG-AE）を経口投与する効果を測定した。全ての動物はCharles-Riverから5週齢の健康なオスのSprague-Dawley系ラットを入手した。動物を1週間気候に順応させ、6週齢の時点で適切な処置を開始した。3匹の動物に200mg/kg/日のNAG-AEを含む飲料水を1日間与えた。NAG-AEを含有しない飲料水を与えた3匹のさらなる動物を対照として用いた。投与期間後直ちに、全ての動物を屠殺し、脳を摘出し、保管し、実施例29に記載のように実験した。

【0227】

ウェスタンプロット。サンプルを10%ドデシル硫酸ナトリウム・ポリアクリルアミドゲル（SDS-PAGE）によって分離し、次いでニトロセルロース膜（Bio-Rad）に移した。次いで膜を0.1%Tween-20（Sigma）を含有するPBS（PBS-T）中の1%牛血清アルブミン（BSA）により室温にて（RT）1時間ブロックし、次いで1%BSA/PBS-T中の適切な1次抗体により室温にて1時間または4にて一晩プロービングした。次いで膜をPBS-Tにより大規模に洗浄し、再び1%BSA/PBS-Tにより室温にて30分間ブロックし、次いで1%BSA/PBS-T中の適切なHRPコンジュゲート2次抗体により室温にて1時間プロービングした。最後に、膜を大規模に洗浄し、次いでSuperSignal West Pico Chemiluminescence Substrate（Pierce）により現像し、CL-Xposure Film（Pierce）へ感光させた。

【0228】

抗体。リン酸化状態に依存せずにタウの中心領域を認識するマウスモノクローナル-Tau-5をLab Vision Corporationから購入し、1:500に希釈して用いた。ウサギポリクローナル-Tau [pS<sup>231</sup>]、-Tau [pT<sup>396</sup>]および-Tau [pS<sup>422</sup>]は、それぞれリン酸化Thr-231、Ser-396およびSer-422を認識するものであり、Biosource Internationalから購入し、1:1000に希釈して用いた。O-GlcNAc単糖類修飾を認識するマウスのモノクローナル-O-GlcNAc（CTD110.6）をCovanceから購入し、1:2500に希釈して用いた。マウスモノクローナル-アクチン（クローンAC-40）をSigmaから購入し、1:1000に希釈して用いた。

【0229】

図7B-Dに見られるように、健康なラットをNAG-AEによって処置すると、それぞれSer-396、Thr-231およびSer-422においてタウのリン酸化の減少が引き起こされる。デンシティメーターによると、これらの残基におけるリン酸化はそれぞれ約3.1、約2.7および約1.8倍減少する（図7E）。Tau-5抗体を用いたウェスタンプロットは、各レーンにおいて等しい量の全タウタンパク質が存在し（図7A）、よってグループ間に観察される差異は全タウのロードにおける差異が原因ではあり得ないことを実証している。次いでこれらの同じサンプルをO-GlcNAc特異的抗体によって免疫プロットすると、図7Fに示されるように、O-GlcNAcの包括的なレベルがNAG-AE処置動物において増加することが分かる。図7Gは、上のパネル（図7F）においてロードされたサンプルの抗-アクチンmAb抗体を用いてプロービングしたウェスタンプロットを示し、等量のサンプルがローディングされていることを表している。

【実施例35】

【0230】

マウスに9ヶ月繰り返し投与する毒物学的研究

10

20

30

40

50

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-プロピル-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(NAG-Bt)および(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-5-(ヒドロキシメチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール(NAG-AE)を、野生型JNPL3マウスへ9ヶ月にわたって繰り返し経口投与する毒物学的効果を測定した。動物は全てTaconic Farms, Inc.から入手し(モデル番号001638-W-F)、それらは配達時に10-12週齢であり、本研究において「1週」と名付けた。1週において、マウスを3つのグループに分けた：グループEには研究を通して媒体のみを投与した；グループF1には1～15週に100mg/kg/日のNAG-Btを含む飼料を与え、次いで16～40週に500mg/kg/日のNAG-AEを含む飲料水に切り替えた；グループF2には1～15週に100mg/kg/日のNAG-Btを含む飼料を与え、次いで16～40週に1000mg/kg/日のNAG-Btを含む飲料水に切り替えた。この期間、各グループにおける動物について、体重、飼料消費量、および水消費量をモニターした；グループ間において有意差は見られなかった。この期間、肉眼による病理学的異常または行動の違いは、NAG-BtまたはNAG-AEを与えたグループにおいて観察されなかった。40週において、血液および尿サンプルを各グループにおける動物から収集した；各グループの動物の尿サンプルは分析の前にプールしておき、血液サンプルは個々に分析した。これらのサンプルを、血液学的に(CBC)、血液生化学的に、および尿分析により解析した(表7および8)；グループ間で統計学的有意差は検出されなかった。

【0231】

【表7】

表7は、NAG-Bt または NAG-AE を9ヶ月間経口投与したマウスにおける、対照に対する血液学的 (CBC) および血液生化学的検査の結果を示す

CBC／血清測定値	グループE 非処置 (-) (n = 4 マウス)		グループF2 NAG-Bt 処置 (n = 2 マウス)		グループF1 NAG-AE 処置 (n = 4 マウス)	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
<b>血液学</b>						
白血球濃度 (1e9 /L)	3.3	1.3	1.8	0.3	3.0	0.9
区分						
好酸球%	0	-	3	3	2	3
好中球%	7	3	37	33	6	3
リンパ球%	91	3	52	32	86	6
単球%	3	3	8	2	6	2
<b>形態学</b>						
血小板	適切		適切		適切	
RBC 形態	正常		正常		正常	
マニュアル血中血球容積 L/L	0.45	0.01	0.42	0.02	0.44	0.02
<b>化学</b>						
グルコース (mM)	0.8	-	1.5	0.2	1.3	0.9
血液尿素窒素 (mM)	7	3	6.3	0.2	6	3
クレアチニン (uM)	35	24	6.2	0.4	13	6
Bun/Cr 率	87	59	256	9	114	68
ナトリウム (mM)	122	25	136	24	148	13
カリウム (mM)	13	2	13	2	15	4
Na/K 率	9.0	0.7	10.5	0.5	11	2
塩素イオン (mM)	89	20	100	17	112	13
二酸化炭素 (mM)	0.6	0.3	0.75	0.05	1.3	0.7
アニオングャップ	46	7	49	9	50	4
カルシウム (mM)	2.6	0.2	2.5	0.1	2.4	0.2
リン (mM)	7	3	6.2	1.6	6.7	1.3
全タンパク質 (g/L)	70	33	72	3	76	5
アルブミン (g/L)	29	13	33	11	38	8
グロブリン (g/L)	41	20	39	9	38	11
アルブミン／グロブリン率	0.8	0.2	1	0.5	1.3	0.8
アルカリホスファターゼ (IU/L)	54	31	70	13	116	43
AST (IU/L)	272	136	250	93	201	62
ガンマ gt (IU/L)	37	25	39	15	30	9
クレアチニンホスホキナーゼ (IU/L)	2448	1236	1452	776	1981	1229
重量モル浸透圧濃度 (mmol/kg)	204	-	286	48	142	143
ALT (IU/L)	18	1.3	26	11	15	1
ソルビトールデヒドロゲナーゼ (IU/L)	297	24	184	71	234	99

【0232】

## 【表8】

表8はNAG-BtまたはNAG-AEを9ヶ月間経口投与したマウスにおける、対照に対する尿分析の結果を示す

尿測定値	グループE 非処置 (-) (n = 3 マウス、 プールしたもの)	グループF2 処置 (NAG-Bt) (n = 2 マウス、 プールしたもの)	グループF1 処置 (NAG-AE) (n = 3 マウス、 プールしたもの)
Sp. Grv.	1.050	1.05	1.039
外観	透明	透明	僅かに曇っている (Slightly cloudy)
色	黄色	黄色	黄色
タンパク質 (g/L)	陰性	陰性	陰性
グルコース	陰性	陰性	陰性
ケトン	陰性	陰性	陰性
血液	4+	NSQ	陰性
ビリルビン	陰性	陰性	陰性
ウロビリ	正常	正常	正常
WBC	0-3	陰性	陰性
RBC	6-10	陰性	陰性
上皮	少数	少数	少数
桿菌	陰性	陰性	陰性
球菌	陰性	陰性	陰性
pH	5	5	6
尿中クレアチニン	5693.6	7790.9	3105.4

## 【0233】

投与グループにおいてALT、ASTまたはソルビトールデヒドロゲナーゼにおける変化は特に観察されず、肝臓毒性がないことを示している。これらの結果は、マウスにおいて比較的高レベルのNAG-BtまたはNAG-AEを長期間投与することに起因する重大な毒素学的結果はないことを示している。この証拠は、タンパク質のO-GlcNAcレベルの変調に反応する疾患症状を安全に処置するためにヒトにおいて本発明の化合物を使用することを支持している；特に、これらのデータは本発明の化合物が治療のために用いることができる適切な安全性プロフィールを有することを示している。

10

## 【0234】

本発明を1以上の実施形態に関して記載した。しかしながら、特許請求の範囲に規定の本発明の範囲を逸脱せずに多くの改変および修飾を行うことができることは当業者にとって明らかであろう。

30

## 【0235】

## 参考文献

1. C. R. Torres, G. W. Hart, J Biol Chem 1984, 259, 3308
2. R. S. Haltiwanger, G. D. Holt, G. W. Hart, J Biol Chem 1990, 265, 2563
3. L. K. Kreppel, M. A. Blomberg, G. W. Hart, J Biol Chem 1997, 272, 9308
4. W. A. Lubas, D. W. Frank, M. Krause, J. A. Hanover, J Biol Chem 1997, 272, 9 40  
316
5. W. A. Lubas, J. A. Hanover, J Biol Chem 2000, 275, 10983
6. D. L. Dong, G. W. Hart, J Biol Chem 1994, 269, 19321
7. Y. Gao, L. Wells, F. I. Comer, G. J. Parker, G. W. Hart, J Biol Chem 2001, 2 76, 9838
8. E. P. Roquemore, M. R. Chevrier, R. J. Cotter, G. W. Hart, Biochemistry 1996 , 35, 3578
9. S. P. Jackson, R. Tjian, Cell 1988, 55, 125
10. W. G. Kelly, M. E. Dahmus, G. W. Hart, J Biol Chem 1993, 268, 10416
11. M. D. Roos, K. Su, J. R. Baker, J. E. Kudlow, Mol Cell Biol 1997, 17, 6472 50

12. N. Lamarre-Vincent, L. C. Hsieh-Wilson, *J Am Chem Soc* 2003, 125, 6612  
 13. F. Zhang, K. Su, X. Yang, D. B. Bowe, A. J. Paterson, J. E. Kudlow, *Cell* 2003, 115, 715  
 14. K. Vosseller, L. Wells, M. D. Lane, G. W. Hart, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99, 5313  
 15. W. A. Lubas, M. Smith, C. M. Starr, J. A. Hanover, *Biochemistry* 1995, 34, 1686

【 0 2 3 6 】

16. L. S. Griffith, B. Schmitz, *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 213, 424  
 17. R. N. Cole, G. W. Hart, *J Neurochem* 1999, 73, 418 10  
 18. I. Braidman, M. Carroll, N. Dance, D. Robinson, *Biochem J* 1974, 143, 295  
 19. R. Ueno, C. S. Yuan, *Biochim Biophys Acta* 1991, 1074, 79  
 20. C. Toleman, A. J. Paterson, T. R. Whisenhunt, J. E. Kudlow, *J Biol Chem* 2004, 279, 10804  
 21. F. Liu, K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, G. W. Hart, C. X. Gong, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, 101, 10804  
 22. T. Y. Chou, G. W. Hart, *Adv Exp Med Biol* 2001, 491, 413  
 23. M. Goedert, M. G. Spillantini, N. J. Cairns, R. A. Crowther, *Neuron* 1992, 8, 159  
 24. M. Goedert, M. G. Spillantini, R. Jakes, D. Rutherford, R. A. Crowther, *Neuron* 1989, 3, 519 20  
 25. E. Kopke, Y. C. Tung, S. Shaikh, A. C. Alonso, K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, *J Biol Chem* 1993, 268, 24374  
 26. H. Ksiezak-Reding, W. K. Liu, S. H. Yen, *Brain Res* 1992, 597, 209  
 27. B. Henrissat, A. Bairoch, *Biochem J* 1996, 316 ( Pt 2 ), 695  
 28. B. Henrissat, A. Bairoch, *Biochem J* 1993, 293 ( Pt 3 ), 781  
 29. C. X. Gong, F. Liu, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, *J Neural Transm* 2005, 112, 813  
 30. K. Iqbal, C. Alonso Adel, E. El-Akkad, C. X. Gong, N. Haque, S. Khatoon, I. Tsujio, I. Grundke-Iqbal, *J Neural Transm Suppl* 2002, 309 30

【 0 2 3 7 】

31. K. Iqbal, C. Alonso Adel, E. El-Akkad, C. X. Gong, N. Haque, S. Khatoon, J. J. Pei, H. Tanimukai, I. Tsujio, et al., *J Mol Neurosci* 2003, 20, 425  
 32. W. Noble, E. Planell, C. Zehr, V. Olm, J. Meyerson, F. Suleman, K. Gaynor, L. Wang, J. LaFrancois, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102, 6990  
 33. S. Le Corre, H. W. Klafki, N. Plesnila, G. Hubinger, A. Obermeier, H. Sahagun, B. Monse, P. Seneci, J. Lewis, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103, 9673  
 34. S. J. Liu, J. Y. Zhang, H. L. Li, Z. Y. Fang, Q. Wang, H. M. Deng, C. X. Gong, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, et al., *J Biol Chem* 2004, 279, 50078 40  
 35. G. Li, H. Yin, J. Kuret, *J Biol Chem* 2004, 279, 15938  
 36. T. Y. Chou, G. W. Hart, C. V. Dang, *J Biol Chem* 1995, 270, 18961  
 37. X. Cheng, G. W. Hart, *J Biol Chem* 2001, 276, 10570  
 38. X. Cheng, R. N. Cole, J. Zaia, G. W. Hart, *Biochemistry* 2000, 39, 11609  
 39. L. S. Griffith, B. Schmitz, *Eur J Biochem* 1999, 262, 824  
 40. K. Kameura, G. W. Hart, *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2003, 73, 107  
 41. L. Wells, L. K. Kreppel, F. I. Comer, B. E. Wadzinski, G. W. Hart, *J Biol Chem* 2004, 279, 38466  
 42. L. Bertram, D. Blacker, K. Mullin, D. Keeney, J. Jones, S. Basu, S. Yhu, M. G. McInnis, R. C. Go, et al., *Science* 2000, 290, 2302 50

43. S. Hoyer, D. Blum-Degen, H. G. Bernstein, S. Engelsberger, J. Humrich, S. L aufer, D. Muschner, A. Thalheimer, A. Turk, et al., *Journal of Neural Transmission* 1998, 105, 423

44. C. X. Gong, F. Liu, I. Grundke-Iqbali, K. Iqbali, *Journal of Alzheimers Disease* 2006, 9, 1

45. W. J. Jagust, J. P. Seab, R. H. Huesman, P. E. Valk, C. A. Mathis, B. R. Reed, P. G. Coxson, T. F. Budinger, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1991, 11, 323

【0238】

46. S. Hoyer, *Experimental Gerontology* 2000, 35, 1363 10

47. S. Hoyer, in *Frontiers in Clinical Neuroscience: Neurodegeneration and Neuroprotection*, Vol. 541, 2004, pp. 135

48. R. N. Kalaria, S. I. Harik, *Journal of Neurochemistry* 1989, 53, 1083

49. I. A. Simpson, K. R. Chundu, T. Davieshill, W. G. Honer, P. Davies, *Annals of Neurology* 1994, 35, 546

50. S. M. de la Monte, J. R. Wands, *Journal of Alzheimers Disease* 2005, 7, 45

51. X. W. Zhu, G. Perry, M. A. Smith, *Journal of Alzheimers Disease* 2005, 7, 81

52. J. C. de la Torre, *Neurological Research* 2004, 26, 517

53. S. Marshall, W. T. Garvey, R. R. Traxinger, *Faseb J* 1991, 5, 3031

54. S. P. Iyer, Y. Akimoto, G. W. Hart, *J Biol Chem* 2003, 278, 5399 20

55. K. Brickley, M. J. Smith, M. Beck, F. A. Stephenson, *J Biol Chem* 2005, 280, 14723

56. S. Knapp, C. H. Yang, T. Haimowitz, *Tetrahedron Letters* 2002, 43, 7101

57. S. P. Iyer, G. W. Hart, *J Biol Chem* 2003, 278, 24608

58. M. Jinek, J. Rehwinkel, B. D. Lazarus, E. Izaurrealde, J. A. Hanover, E. Conti, *Nat Struct Mol Biol* 2004, 11, 1001

59. K. Kamemura, B. K. Hayes, F. I. Comer, G. W. Hart, *J Biol Chem* 2002, 277, 19229

60. Y. Deng, B. Li, F. Liu, K. Iqbali, I. Grundke-Iqbali, R. Brandt, C.-X. Gong, *FASEB J.* 2007, f j.07 30

【0239】

61. L. F. Lau, J. B. Schachter, P. A. Seymour, M. A. Sanner, *Curr Top Med Chem* 2002, 2, 395

62. P. Bounelis, J. Liu, Y. Pang, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Shock* 2004, 21 170 Suppl. 2, 58

63. N. Fulop, V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Circulation Research* 2005, 97, E28

64. J. Liu, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* 2006, 20, A317

65. R. Marchase, P. Bounelis, J. Chatham, I. Chaudry, Y. Pang, *PCT Int. Appl. WO 2006016904* 2006 40

66. N. Fulop, P. P. Wang, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2004, 37, 286

67. N. Fulop, P. P. Wang, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* 2005, 19, A689

68. J. Liu, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2007, 42, 177

69. L. G. Not, C. A. Brocks, N. Fulop, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* 2006, 20, A1471

70. S. L. Yang, L. Y. Zou, P. Bounelis, I. Chaudry, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Shock* 2006, 25, 600 50

71. L. Y. Zou, S. L. Yang, P. Bounelis, I. H. Chaudry, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Faseb Journal* 2005, 19, A1224
72. R. B. Marchase, J. Liu, L. Y. Zou, V. Champattanachai, Y. Pang, N. Fulop, P. P. Wang, S. L. Yang, P. Bounelis, et al., *Circulation* 2004, 110, 1099
73. J. Liu, Y. Pang, T. Chang, P. Bounelis, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2006, 40, 303
74. J. Liu, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Faseb Journal* 2005, 19, A691
75. T. Nagy, V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2006, 290, C57
- 【0240】 10
76. N. Fulop, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Cardiovascular Research* 2007, 73, 288
77. T. Lefebvre, C. Guinez, V. Dehennaut, O. Beseme-Dekeyser, W. Morelle, J. C. Michalski, *Expert Review of Proteomics* 2005, 2, 265
78. L. Wells, K. Vosseller, G. W. Hart, *Science* 2001, 291, 2376
79. J. A. Hanover, *FASEB J* 2001, 15, 1865
80. D. A. McClain, W. A. Lubas, R. C. Cooksey, M. Hazel, G. J. Parker, D. C. Love, J. A. Hanover, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99, 10695
81. P. J. Yao, P. D. Coleman, *J Neurosci* 1998, 18, 2399
82. W. H. Yang, J. E. Kim, H. W. Nam, J. W. Ju, H. S. Kim, Y. S. Kim, J. W. Cho, *Nature Cell Biology* 2006, 8, 1074 20
83. B. Triggs-Raine, D. J. Mahuran, R. A. Gravel, *Adv Genet* 2001, 44, 199
84. D. Zhou, J. Mattner, C. Cantu Iii, N. Schrantz, N. Yin, Y. Gao, Y. Sagiv, K. Hudspeth, Y. Wu, et al., *Science* 2004
85. G. Legler, E. Lullau, E. Kappes, F. Kastenholz, *Biochim Biophys Acta* 1991, 1080, 89
86. M. Horsch, L. Hoesch, A. Vasella, D. M. Rast, *Eur J Biochem* 1991, 197, 815
87. J. Liu, A. R. Shikhman, M. K. Lotz, C. H. Wong, *Chem Biol* 2001, 8, 701
88. S. Knapp, D. J. Vocadlo, Z. N. Gao, B. Kirk, J. P. Lou, S. G. Withers, J. A. m. Chem. Soc. 1996, 118, 6804 30
89. V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. Liang, M. Bols, *Chem Rev* 2002, 102, 515
90. R. J. Konrad, I. Mikolaenko, J. F. Tolar, K. Liu, J. E. Kudlow, *Biochem J* 2001, 356, 31
- 【0241】
91. K. Liu, A. J. Paterson, F. Zhang, J. McAndrew, K. Fukuchi, J. M. Wyss, L. Peng, Y. Hu, J. E. Kudlow, *J Neurochem* 2004, 89, 1044
92. G. Parker, R. Taylor, D. Jones, D. McClain, *J Biol Chem* 2004, 279, 20636
93. E. B. Arias, J. Kim, G. D. Cartee, *Diabetes* 2004, 53, 921
94. A. Junod, A. E. Lambert, L. Orci, R. Pictet, A. E. Gonet, A. E. Renold, *Proc Soc Exp Biol Med* 1967, 126, 201 40
95. R. A. Bennett, A. E. Pegg, *Cancer Res* 1981, 41, 2786
96. K. D. Kroncke, K. Fehsel, A. Sommer, M. L. Rodriguez, V. Kolb-Bachofen, *Biochem Hoppe Seyler* 1995, 376, 179
97. H. Yamamoto, Y. Uchigata, H. Okamoto, *Nature* 1981, 294, 284
98. K. Yamada, K. Nonaka, T. Hanafusa, A. Miyazaki, H. Toyoshima, S. Tarui, *Diabetes* 1982, 31, 749
99. V. Burkart, Z. Q. Wang, J. Radons, B. Heller, Z. Herceg, L. Stingl, E. F. Wagner, H. Kolb, *Nat Med* 1999, 5, 314
100. M. D. Roos, W. Xie, K. Su, J. A. Clark, X. Yang, E. Chin, A. J. Paterson, J. E. Kudlow, *Proc Assoc Am Physicians* 1998, 110, 422 50

101. Y. Gao, G. J. Parker, G. W. Hart, *Arch Biochem Biophys* 2000, 383, 296  
102. R. Okuyama, M. Yachi, *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 287, 366  
103. N. E. Zachara, N. O'Donnell, W. D. Cheung, J. J. Mercer, J. D. Marth, G. W. Hart, *J Biol Chem* 2004, 279, 30133  
104. J. A. Hanover, Z. Lai, G. Lee, W. A. Lubas, S. M. Sato, *Arch Biochem Biophys* 1999, 362, 38  
105. K. Liu, A. J. Paterson, R. J. Konrad, A. F. Parlow, S. Jimi, M. Roh, E. Chin, Jr., J. E. Kudlow, *Mol Cell Endocrinol* 2002, 194, 135  
【0242】  
106. M. S. Macauley, G. E. Whitworth, A. W. Debowski, D. Chin, D. J. Vocadlo, *J Biol Chem* 2005, 280, 25313 10  
107. B. L. Mark, D. J. Vocadlo, S. Knapp, B. L. Triggs-Raine, S. G. Withers, M. N. James, *J Biol Chem* 2001, 276, 10330  
108. R. S. Haltiwanger, K. Grove, G. A. Philipsberg, *J Biol Chem* 1998, 273, 361 1  
109. D. J. Miller, X. Gong, B. D. Shur, *Development* 1993, 118, 1279  
110. L. Y. Zou, S. L. Yang, S. H. Hu, I. H. Chaudry, R. B. Marchase, J. C. Chat ham, *Shock* 2007, 27, 402  
111. J. B. Huang, A. J. Clark, H. R. Petty, *Cellular Immunology* 2007, 245, 1  
112. U. J. G. Conference, in *US/Japan Glyco 2004 Conference*, Honolulu, Hawaii, 2004, 20  
113. L. Y. Zou, S. L. Yang, S. H. Hu, I. H. Chaudry, R. B. Marchase, J. C. Chat ham, *Faseb Journal* 2006, 20, A1471  
114. V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2007, 292, C178  
115. J. C. Jochims, A. Seeliger, *Tetrahedron* 1965, 21, 2611  
116. G. T. Bramblett, M. Goedert, R. Jakes, S. E. Merrick, J. Q. Trojanowski, V. M. Lee, *Neuron* 1993, 10, 1089  
117. A. d. C. Alonso, A. Mederlyova, M. Novak, I. Grundke-Iqbali, K. Iqbali, *J Biol Chem* 2004, 279, 34873 30  
【0243】

引用文献は全て参照により本明細書に組み込まれる。

【 义 1 】

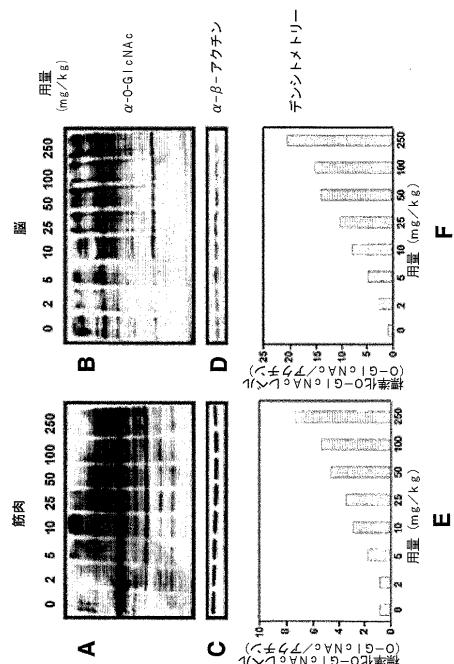


FIG. 1

【 四 2 】

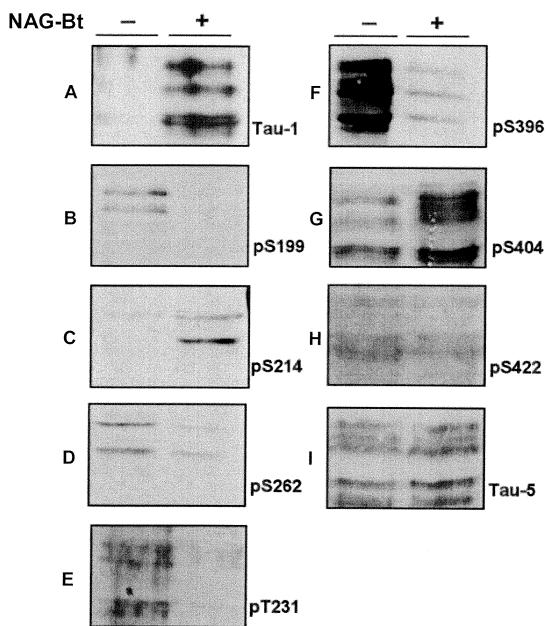


FIG. 2

【 义 3 】

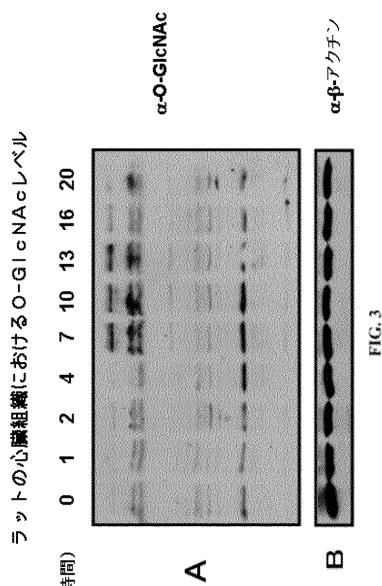


FIG. 3

【図4】

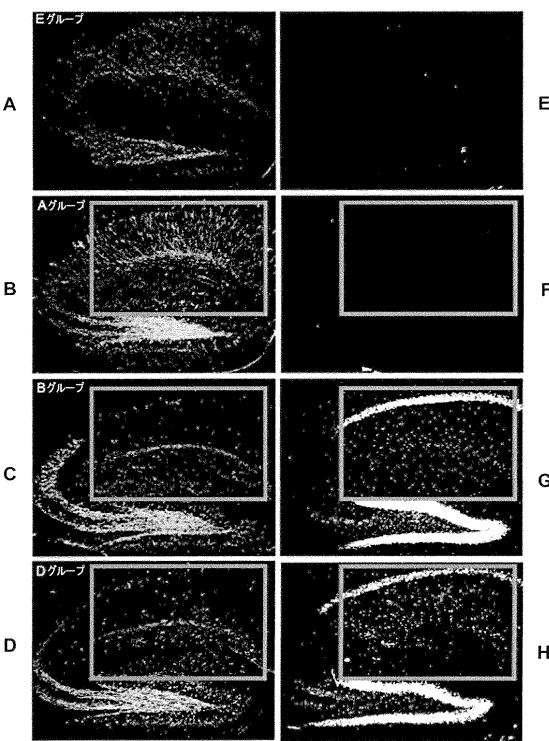


FIG. 4

【図5】

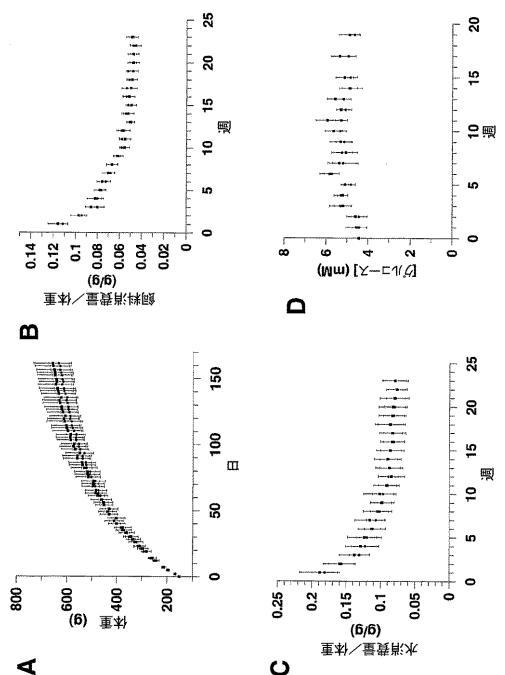


FIG.5

【図6】

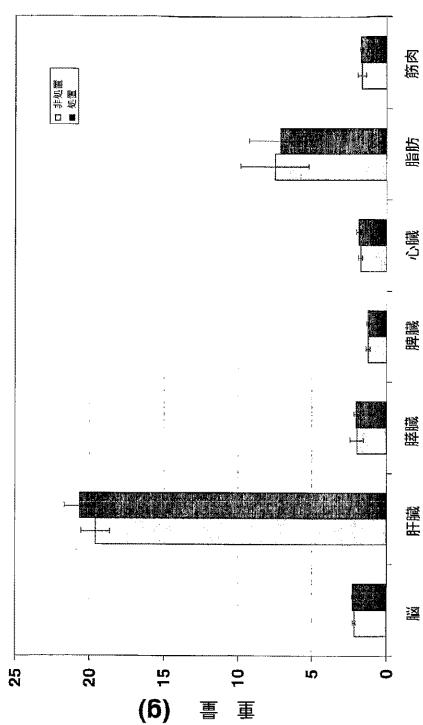


FIG.6

【図7】

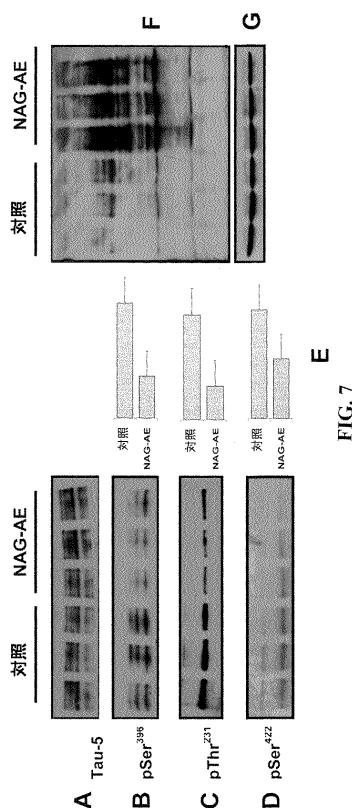


FIG.7

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	11/06	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/02	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	11/00	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	9/10	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	19/02	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	37/02	A 6 1 P	29/00 101
A 6 1 P	27/02	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	25/00	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	17/06	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	37/06	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	21/04	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	1/04	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	17/02	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	17/04	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	9/00	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	21/00	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/08	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/04	A 6 1 P	25/08
C 1 2 N	9/99	A 6 1 P	25/04
		C 1 2 N	9/99

(74)代理人 100138911

弁理士 櫻井 陽子

(72)発明者 デイビッド・ボカドロ

カナダ、ブイ5シー・2ブイ9、ブリティッシュ・コロンビア、バーナビー、ジョージア・ストリート4888番

(72)発明者 アーネスト・マクイーチャーン

カナダ、ブイ6ビー・1ビー7、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、リチャーズ・ストリート2209-1295番

(72)発明者 ガレット・ホイットワース

カナダ、ブイ3エス・8エル9、ブリティッシュ・コロンビア、サリー、185ストリート5445番

(72)発明者 マシュー・マコーレー

カナダ、ブイ5シー・2エヌ9、ブリティッシュ・コロンビア、バーナビー、フランシス・ストリート3747番

(72)発明者 ジュリア・ヘイノネン

カナダ、ブイ5エイ・1アール1、ブリティッシュ・コロンビア、バーナビー、コロナド・ドライブ7366番

(72)発明者 キース・スタップス

オーストラリア6024ウエスタン・オーストラリア州グリーンウッド、エリアス・コート2番

(72)発明者 トン・シュアン・リ

カナダ、ブイ1エム・3ケイ2、ブリティッシュ・コロンビア、ラングリー、ウォルナット・グローブ・ドライブ30-8930番

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開2003-012683(JP,A)

特開2002-338532 (JP, A)  
特開平09-132585 (JP, A)  
特開平07-316178 (JP, A)  
特開平01-180894 (JP, A)  
Synlett, 1997年, (5, Spec. Issue), p.435-436

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 9/00  
A61K 31/00  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )