

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5861194号  
(P5861194)

(45) 発行日 平成28年2月16日(2016.2.16)

(24) 登録日 平成28年1月8日(2016.1.8)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 513/04	(2006.01)	C07D 513/04	301
A61K 31/429	(2006.01)	C07D 513/04	CSP
A61P 25/16	(2006.01)	A61K 31/429	
A61P 25/28	(2006.01)	A61P 25/16	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 25/28	

請求項の数 45 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-544980 (P2013-544980)
(86) (22) 出願日	平成23年12月21日 (2011.12.21)
(65) 公表番号	特表2014-501740 (P2014-501740A)
(43) 公表日	平成26年1月23日 (2014.1.23)
(86) 國際出願番号	PCT/CA2011/001397
(87) 國際公開番号	W02012/083435
(87) 國際公開日	平成24年6月28日 (2012.6.28)
審査請求日	平成26年12月18日 (2014.12.18)
(31) 優先権主張番号	61/426,773
(32) 優先日	平成22年12月23日 (2010.12.23)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2011/074569
(32) 優先日	平成23年5月24日 (2011.5.24)
(33) 優先権主張国	中国 (CN)

(73) 特許権者	513109935 アレクトラス・セラピューティクス・インコ ーポレイテッド カナダ国、ブリティッシュ・コロンビア ブイ5エー・4ビー5、バーナビー、ネル ソン・ウエイ・8999
-----------	--

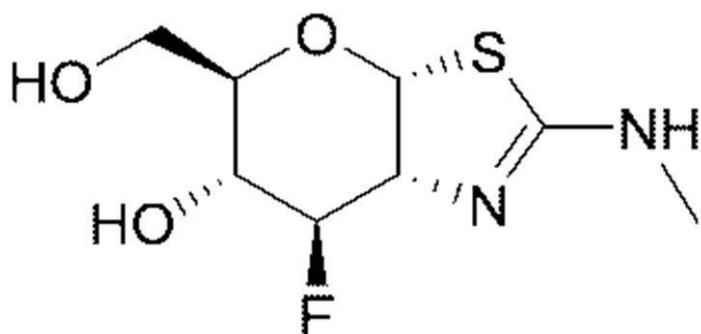
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】選択的グルコシダーゼインヒビターおよびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】

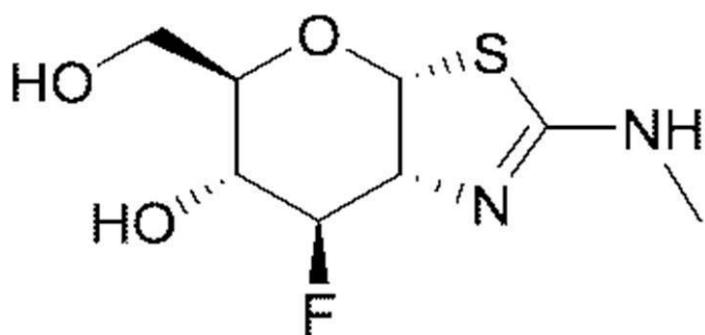


10

である化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

【化 2】



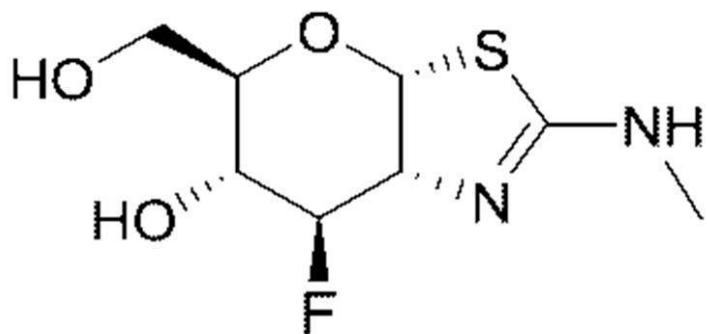
10

である化合物。

【請求項 3】

その薬学的に許容され得る塩の形態において

【化 3】

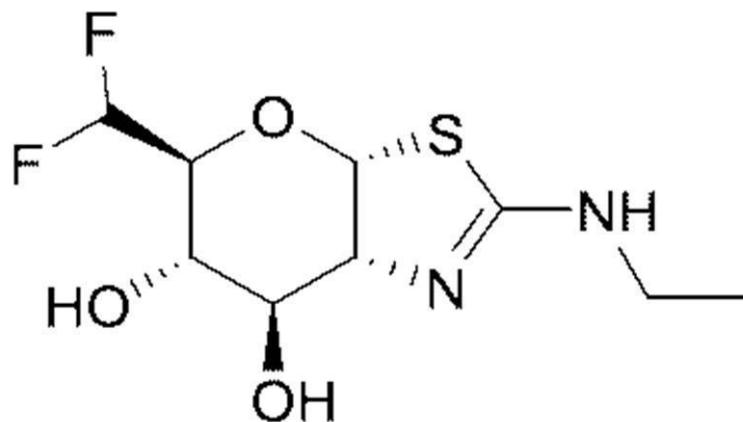


20

である化合物。

【請求項 4】

【化 4】



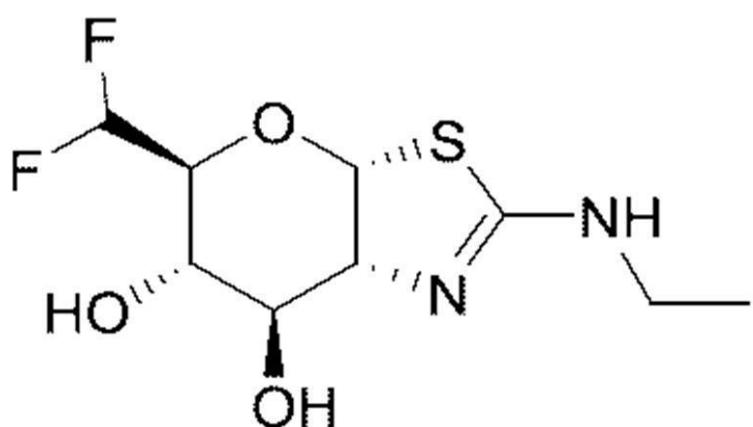
30

40

である化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

【化 5】



10

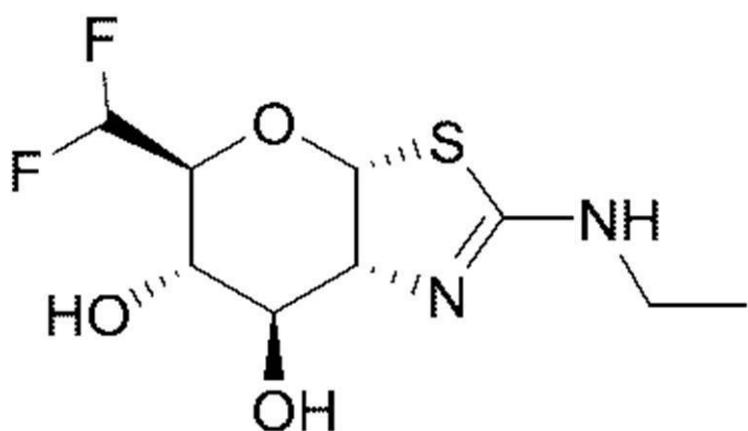
である化合物。

【請求項 6】

その薬学的に許容され得る塩の形態において

【化 6】

20

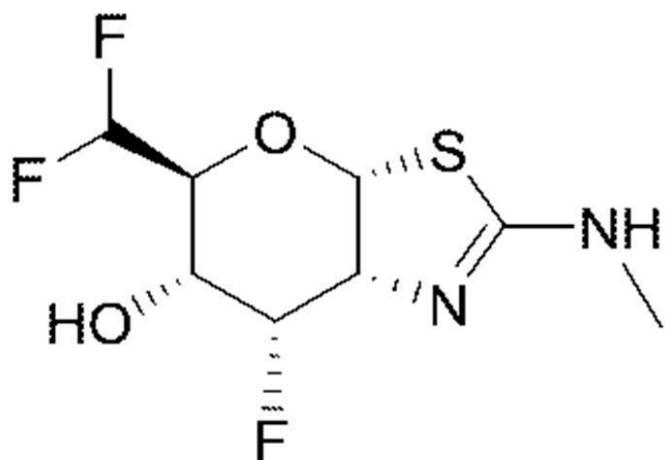


30

である化合物。

【請求項 7】

【化7】



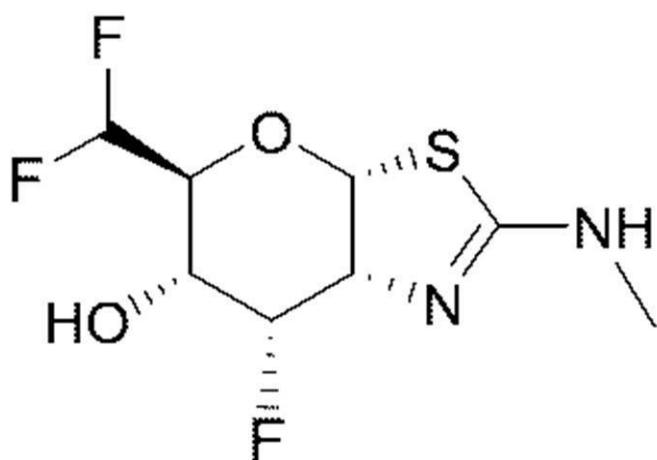
10

である化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項8】

【化8】

20



30

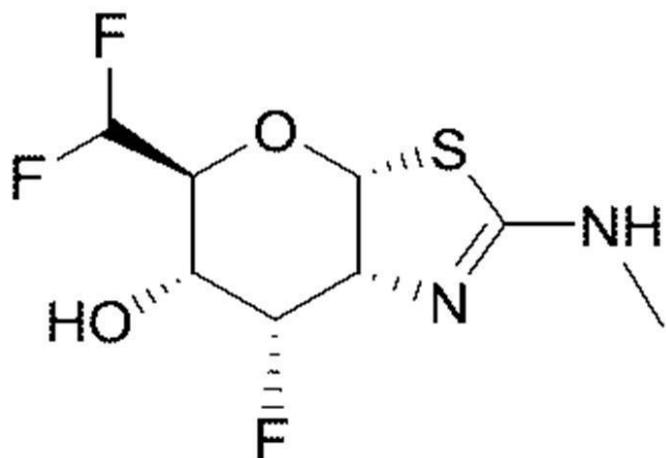
である化合物。

【請求項9】

その薬学的に許容され得る塩の形態において

40

【化9】



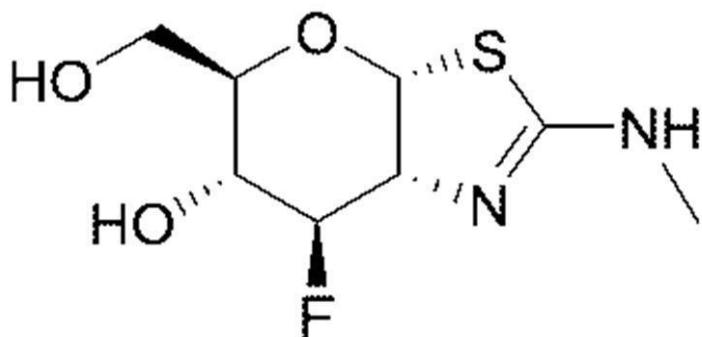
10

である化合物。

20

【請求項10】

【化10】



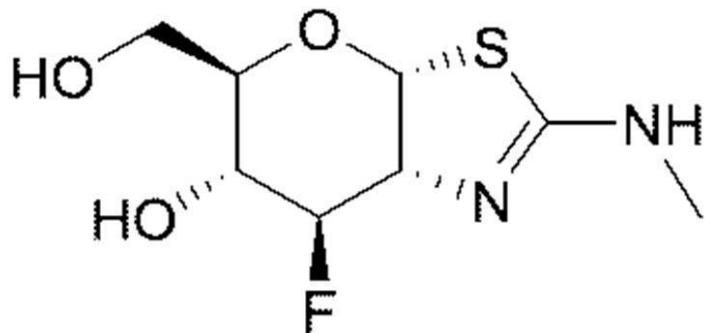
30

である化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る担体とを含む薬学的組成物。

【請求項11】

前記化合物が

【化11】



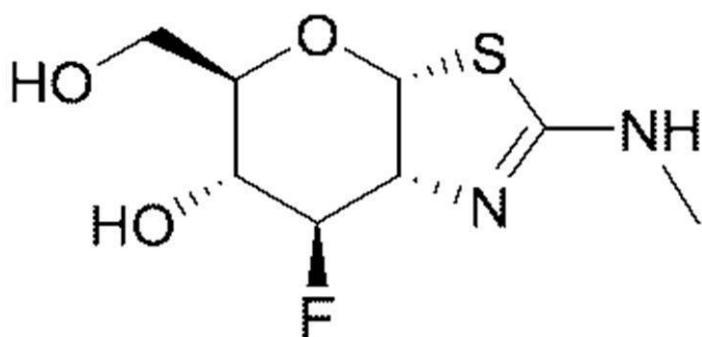
10

である、請求項10に記載の薬学的組成物。

【請求項12】

前記化合物が、その薬学的に許容され得る塩の形態において

【化12】

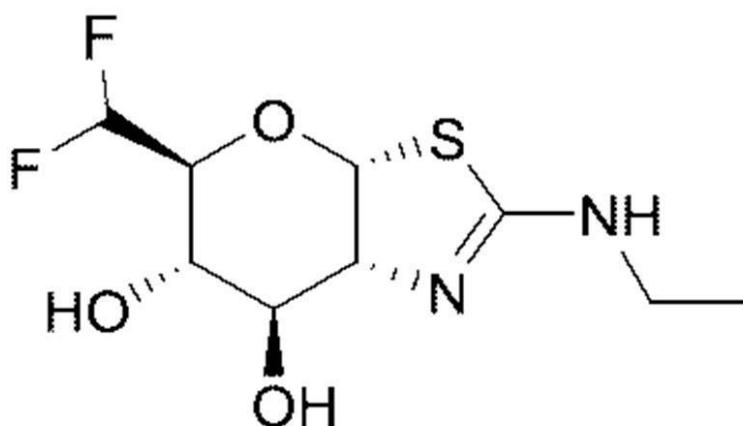


20

である、請求項10に記載の薬学的組成物。

【請求項13】

【化13】



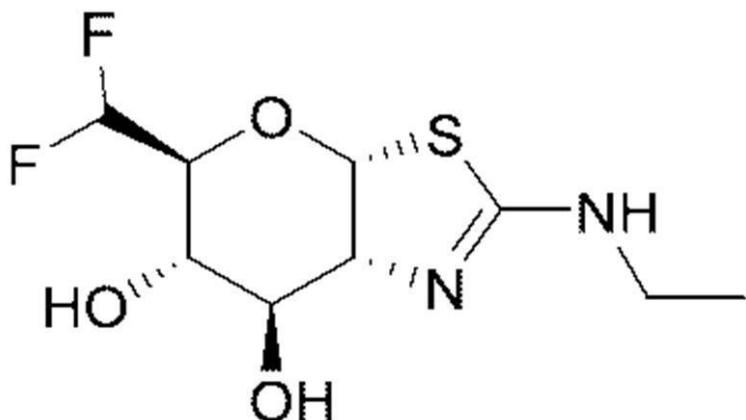
30

40

である化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る担体とを含む薬学的組成物。

50

【請求項 1 4】  
前記化合物が  
【化 1 4】

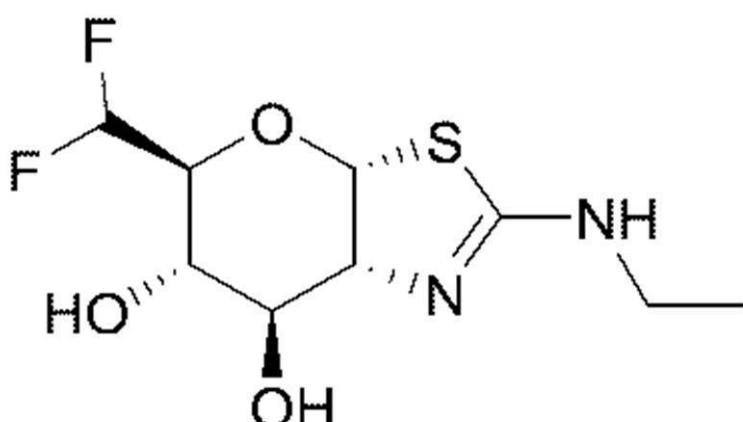


10

である、請求項 1 3 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 1 5】  
前記化合物が、その薬学的に許容され得る塩の形態において  
【化 1 5】



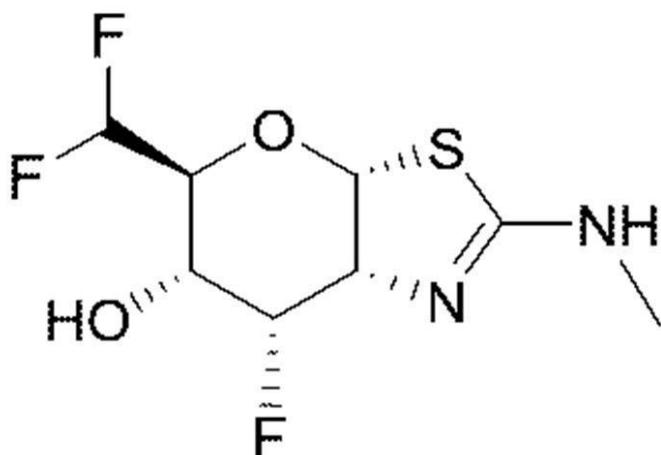
30

である、請求項 1 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 6】

40

【化16】



10

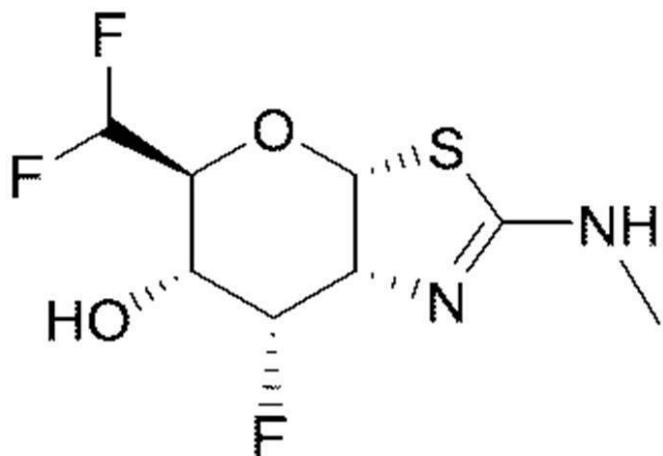
である化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る担体とを含む  
薬学的組成物。

【請求項17】

20

前記化合物が

【化17】



30

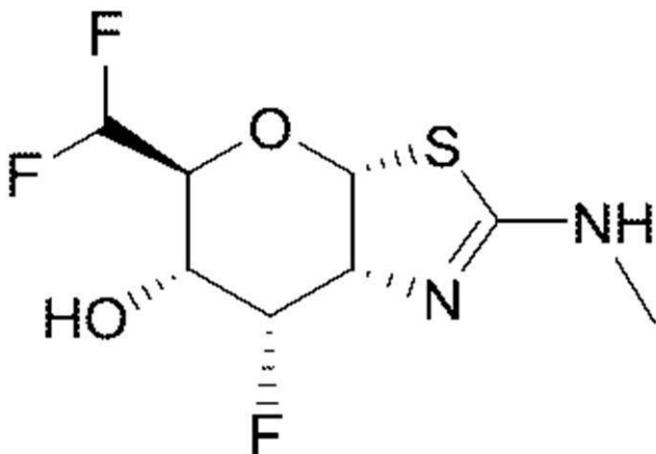
である、請求項16に記載の薬学的組成物。

40

【請求項18】

前記化合物が、その薬学的に許容され得る塩の形態において

## 【化18】



10

である、請求項16に記載の薬学的組成物。

## 【請求項19】

アルツハイマー病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

20

## 【請求項20】

アルツハイマー病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項2に記載の化合物の使用。

## 【請求項21】

アルツハイマー病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項3に記載の化合物の、その薬学的に許容され得る塩の形態における使用。

## 【請求項22】

アルツハイマー病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項4に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

30

## 【請求項23】

アルツハイマー病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項5に記載の化合物の使用。

## 【請求項24】

アルツハイマー病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項6に記載の化合物の、その薬学的に許容され得る塩の形態における使用。

## 【請求項25】

アルツハイマー病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項7に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

40

## 【請求項26】

アルツハイマー病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項8に記載の化合物の使用。

## 【請求項27】

アルツハイマー病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項9に記載の化合物の、その薬学的に許容され得る塩の形態における使用。

## 【請求項28】

パーキンソン病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

50

**【請求項 2 9】**

パーキンソン病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 2 に記載の化合物の使用。

**【請求項 3 0】**

パーキンソン病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 3 に記載の化合物の、その薬学的に許容され得る塩の形態における使用。

**【請求項 3 1】**

パーキンソン病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

10

**【請求項 3 2】**

パーキンソン病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 5 に記載の化合物の使用。

**【請求項 3 3】**

パーキンソン病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 6 に記載の化合物の、その薬学的に許容され得る塩の形態における使用。

**【請求項 3 4】**

パーキンソン病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

20

**【請求項 3 5】**

パーキンソン病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 8 に記載の化合物の使用。

**【請求項 3 6】**

パーキンソン病の処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 9 に記載の化合物の、その薬学的に許容され得る塩の形態における使用。

**【請求項 3 7】**

進行性核上まひの処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

30

**【請求項 3 8】**

進行性核上まひの処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 2 に記載の化合物の使用。

**【請求項 3 9】**

進行性核上まひの処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 3 に記載の化合物の、その薬学的に許容され得る塩の形態における使用。

**【請求項 4 0】**

進行性核上まひの処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

40

**【請求項 4 1】**

進行性核上まひの処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 5 に記載の化合物の使用。

**【請求項 4 2】**

進行性核上まひの処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 6 に記載の化合物の、その薬学的に許容され得る塩の形態における使用。

**【請求項 4 3】**

進行性核上まひの処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

50

## 【請求項 4 4】

進行性核上まひの処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 8 に記載の化合物の使用。

## 【請求項 4 5】

進行性核上まひの処置を、それを必要とするヒト患者に行うための医薬の調製において、治療的有効量の請求項 9 に記載の化合物の、その薬学的に許容され得る塩の形態における使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

10

この出願は、グルコシダーゼを選択的に阻害する化合物およびその使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

核内および細胞質内両方の幅広い細胞タンパク質は、O - グリコシド結合を介して結合されるモノサッカライド 2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - - D - グルコピラノシド ( - N - アセチルグルコサミン) の付加により、翻訳後に修飾される 非特許文献 1 (1)。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 - G 1 c N A c と呼ばれる。多数の核と細胞質のタンパク質の特定のセリン残基およびスレオニン残基への、翻訳後の - N - アセチルグルコサミン ( G 1 c N A c ) 結合に関する酵素は、O - G 1 c N A c トランスフェラーゼ ( O G T ) である 非特許文献 2 - 5 (2 - 5)。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 - G 1 c N A c a s e ) <sup>6</sup>、<sup>7</sup> として知られる 2 番目の酵素は、この翻訳後修飾を取り除いてタンパク質を遊離し、これにより、タンパク質のライフタイム中に数回発生する動的循環 O - G 1 c N A c 修飾を形成する<sup>8</sup>。

20

## 【0 0 0 3】

O - G 1 c N A c 修飾タンパク質は、例えば、転写<sup>9 - 1 2</sup>、プロテアソーム分解<sup>1 3</sup>および細胞内シグナル伝達<sup>1 4</sup>を含む、幅広い重要な細胞機能を調節する。O - G 1 c N A c は、多くの構造タンパク質にも見出されている<sup>1 5 - 1 7</sup>。例えば、O - G 1 c N A c は、ニューロフィラメントタンパク質<sup>1 8</sup>、<sup>1 9</sup>、シナプシン<sup>6</sup>、<sup>2 0</sup>、シナプシン特異的クラスリンアッセンブリタンパク質 A P - 3<sup>7</sup> およびアンキリン G<sup>1 4</sup> を含む、多くの細胞骨格タンパク質に見出されている。O - G 1 c N A c 修飾は、脳内に豊富に存在することが見出されている<sup>2 1</sup>、<sup>2 2</sup>。さらに、アルツハイマー病 ( A D ) およびがんを含む複数の疾患の原因に明らかに関わるタンパク質においても、見出されている。

30

## 【0 0 0 4】

例えば、A D ならびに、ダウン症、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 ( A L S ) を含む、多くの関連するタウオパシーは、一つには、神経原線維変化 ( N F T ) の発症により特徴づけられることが、十分証明されている。これらの N F T は、対になつたらせん状フィラメント ( P H F ) の凝集体であり、細胞骨格タンパク質「タウ」の異常型で構成される。通常、タウは、ニューロン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、A D 患者において、タウは、過剰リン酸化型となり、その正常な機能が破壊され、P H F を形成し、最終的に凝集して N F T を形成する。タウについての 6 種類のアイソフォームが、ヒトの脳において見出されている。A D 患者において、タウの 6 種類全てのアイソフォームが、N F T において見出され、全てが著しく過剰リン酸化されている<sup>2 3</sup>、<sup>2 4</sup>。健常者の脳組織におけるタウは、2 つまたは 3 つしか、リン酸基を有していない。一方、A D 患者の脳では、タウは、平均 8 つのリン酸基を有していることが見出された<sup>2 5</sup>、<sup>2 6</sup>。A D 患者の脳における N F T レベルと認知症の重症度との間に明らかな対応があることは、A D におけるタウの機能不全の重要な役割を強く支持している<sup>2 7</sup>、<sup>2 8</sup>。タウのこの過剰リン酸化の正確な原因是、不明なままである。このため、a ) タウの過剰リン酸化の分子生理学的原理を解明すること<sup>2 9</sup>、および、b ) アルツハイマー病の進行を停止

40

50

し得る、もしくはさらに逆転し得ることを期待して、タウの過剰リン酸化を制限し得る戦略を特定すること<sup>30 - 33</sup>に対して、相当な努力が払われてきている。いくつかのキナーゼの上方調節が、タウの過剰リン酸化に関与し得ることが、これまでのいくつかの証拠から示唆されているが<sup>21, 34, 35</sup>、つい最近、この過剰リン酸化についての他の原理が提案された<sup>21</sup>。

#### 【0005】

具体的には、タウのリン酸レベルが、タウ上のO-GlcNAcレベルにより調節されることが、明らかになっている。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関連付ける研究を刺激した。この分野における関心は、O-GlcNAc修飾が、多くのタンパク質上の、リン酸化されることでも知られるアミノ酸残基で起こることが見出されたという観察に起因する<sup>36 - 38</sup>。この観察に一致して、リン酸化レベルの上昇がO-GlcNAcレベルを低下させる、逆に言えば、O-GlcNAcレベルの上昇が、リン酸化レベルの低下に関連することが、見出されている<sup>39</sup>。O-GlcNAcとリン酸化とのこの相互関係は、「Yin-Yang仮説」と呼ばれており<sup>40</sup>、この相互関係は、酵素OGT<sup>4</sup>が、タンパク質からリン酸基を除去するように作用するホスファターゼと機能的な複合体を形成するという発見<sup>41</sup>により、強い生化学的支持を得ている。リン酸化と同様に、O-GlcNAcは、タンパク質のライフスパン中に数回除去および再付加され得る、動的な修飾である。示唆的に、O-GlcNAcaseをコードする遺伝子は、ADに関連する染色体座に位置している<sup>7, 42</sup>。ヒトのADの脳における過剰リン酸化されたタウでは、健常なヒトの脳において見出されるより、O-GlcNAcレベルが著しく低下している<sup>21</sup>。ADに侵されたヒトの脳由来の可溶性タウタンパク質のO-GlcNAcレベルが、健常者の脳由来のレベルより著しく低いことが示されている<sup>21</sup>。さらに、疾患の脳由来のPHFにより、どのようなO-GlcNAc修飾であっても完全に不足することが示唆されている<sup>21</sup>。タウのこの過剰リン酸化の分子原理は、不明であるが、キナーゼ活性の上昇および/またはO-GlcNAcのプロセシングに関連する酵素の1つの機能不全に起因し得る。この最近の観察を支持するように、PC-12ニューロン細胞およびマウス由来の脳組織断片において、非選択的なN-アセチルグルコサミニダーゼインヒビターを、タウのO-GlcNAcレベルの上昇に使用すると、すぐにリン酸化レベルが低下することが観察された<sup>21</sup>。これらの結果全体からの推測は、以下である：AD患者において、例えば、O-GlcNAcaseの活性を阻害することにより、健全なO-GlcNAcレベルを維持することにより、タウの過剰リン酸化ならびに、NFTの形成および下流の影響を含むタウの過剰リン酸化に関連する全ての影響を防止できるはずである。しかしながら、-ヘキソサミニダーゼの特有の機能は重要であるため、O-GlcNAcaseの活性を防止する、ADの処置のための任意の潜在的な治療的介入において、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のは避けるべきであろう。

#### 【0006】

ニューロンはグルコースを貯蔵しないため、脳は、血液により供給されるグルコースを頼りに、基礎代謝機能を維持している。特に、脳内において、加齢によるグルコース摂取および代謝の疾患が示されている<sup>43</sup>。AD患者の脳内では、グルコース利用の著しい低下が起こり、神経変性の潜在的原因となると考えられる<sup>44</sup>。ADの脳におけるこのグルコース供給の低下の原因<sup>45 - 47</sup>は、なんらかのグルコース輸送の低下<sup>48, 49</sup>、インスリンシグナル伝達の低下<sup>50, 51</sup>および血流の低下<sup>52</sup>によると考えられる。

#### 【0007】

このグルコース代謝低下の観点において、細胞内に入る全てのグルコースの内の2~5%は、ヘキソサミン生合成経路に向けられ、これにより、この経路の最終産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)の細胞内濃度を調節していること<sup>53</sup>に注目すべきである。UDP-GlcNAcは、翻訳後に多くの核細胞質タンパク質の特定のセリン残基およびスレオニン残基に、GlcNAcを付加するよう作用する核細胞質酵素であるO-GlcNAcトランスフェラーゼ(OGT)の基質で

10

20

30

40

50

ある<sup>2 - 5</sup>。OGTは、そのテトラトリコペプチドリピート(TPR)ドメインを介して<sup>5 7</sup>、<sup>5 8</sup>、多くの基質<sup>5 4</sup>、<sup>5 5</sup>および結合パートナー<sup>4 1</sup>、<sup>5 6</sup>を認識する。前述のように、O-GlcNAcase<sup>6</sup>、<sup>7</sup>は、この翻訳後修飾を取り除いてタンパク質を遊離し、これにより、タンパク質のライフタイム中に数回発生する動的循環O-GlcNAc修飾を形成する<sup>8</sup>。O-GlcNAcは、タウおよび神経フィラメントを含む、いくつかのタンパク質における既知のリン酸化部位<sup>1 0</sup>、<sup>3 7</sup>、<sup>3 8</sup>、<sup>5 9</sup>上に見出されている<sup>6 0</sup>。加えて、OGTは、細胞内UDP-GlcNAcの基質濃度、したがってグルコース供給に対して非常に高感度な独特な動力学挙動を示す<sup>4 1</sup>。

#### 【0008】

ヘキソサミン生合成経路の既知の特性、OGTの酵素特性および、O-GlcNAcとリン酸化との相互関係と一致して、脳におけるグルコース利用の低下がタウの過剰リン酸化を引き起こすことを示している<sup>4 4</sup>。このため、その原因がなんであれ漸進的なグルコース輸送および代謝の機能不全は、タウ(および他のタンパク質)のO-GlcNAcの低下および過剰リン酸化を引き起こす。したがって、O-GlcNAcaseの阻害は、健康な個体およびADまたは関連する神経変性疾患を患う患者の脳内での、グルコース代謝の加齢に関連する機能障害を補償する。

#### 【0009】

これらの結果は、タウのO-GlcNAcレベルを調節するメカニズムにおける機能不全が、NFTの形成および関連する神経変性に極めて重要であり得ることを示唆している。近年の研究(ヒトのタウを有するトランスジェニックマウスをキナーゼインヒビターで処置する場合に、典型的な運動異常を発症しないこと<sup>3 3</sup>を示し、他のケースでは<sup>3 2</sup>、不溶性のタウのレベルが低下することを示す)により、治療的に有用な介入<sup>6 1</sup>としてタウの過剰リン酸化を防止することについての優れた支持がもたらされている。この疾患のマウスモデルにおいて、タウのリン酸化レベルの低下とAD様行動上の症状の緩和との間の明確な関連性が、これらの研究によりもたらされる。実際に、タウの過剰リン酸化の薬理学的調節は、ADおよび他の神経変性疾患を処置するための有効な治療戦略として幅広く認識されている<sup>6 2</sup>。

#### 【0010】

タウの過剰リン酸化を制限する、小分子のO-GlcNAcaseインヒビターは、ADおよび関連するタウオパシーの処置について検討されている<sup>6 3</sup>。具体的には、O-GlcNAcaseインヒビターであるthiamet-Gは、病理上関連する部位の培養PC-12細胞におけるタウのリン酸化の低下に関連している<sup>6 3</sup>。さらに、健康なSprague-Dawleyラットへのthiamet-Gの経口投与は、ラットの大脳皮質および海馬の両方における、タウのThr231、Ser396およびSer422のリン酸化の低下に関連している<sup>6 3</sup>。

#### 【0011】

さらに、O-GlcNAcタンパク質の修飾レベルの上昇が、虚血、出血、循環血液量過多のショックおよびカルシウムパラドックスによるストレスを含む、心臓組織におけるストレスの病因となる影響に対する保護をもたらすことを示す、多くの証拠がある。例えば、グルコサミン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>6 4 - 7 0</sup>、外傷性出血<sup>7 1 - 7 3</sup>、循環血液量過多のショック<sup>7 4</sup>およびカルシウムパラドックス<sup>6 4</sup>、<sup>7 5</sup>の動物モデルにおいて、保護効果を発揮すると説明されている。さらに、強力な証拠が、これら的心臓保護効果は、O-GlcNAcタンパク質の修飾レベルの上昇により媒介されることを示している<sup>6 4</sup>、<sup>6 5</sup>、<sup>6 7</sup>、<sup>7 0</sup>、<sup>7 2</sup>、<sup>7 5</sup> - <sup>7 8</sup>。O-GlcNAc修飾が、パーキンソン病およびハンチントン病を含む種々の神経変性疾患において役割を果たす、という証拠も存在する<sup>7 9</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つの遺伝子を有する。これらの一番目は、O-GlcNAcaseをコードする。O-GlcNAcaseは、原核細胞の病原体からヒトまでの多種多様な生命体からの酵

10

20

30

40

50

素を含むグリコシドヒドロラーゼのファミリー 8 4 の一員である。（グリコシドヒドロラーゼのファミリー分類は、Coutinho, P. M. & Henriques, 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-GlcNAcase は、翻訳後に修飾されたタンパク質のセリン残基およびスレオニン残基の O-GlcNAc を加水分解するように作用する<sup>1, 6, 7, 80</sup>。<sup>81</sup> 多くの細胞内タンパク質上に O-GlcNAc が存在するのに一致して、酵素 O-GlcNAcase は、II型糖尿病<sup>14, 82</sup>、AD<sup>16, 21, 83</sup> およびがん<sup>2, 84</sup> を含む、いくつかの疾患の原因に関与するようである。O-GlcNAcase は、おそらく初期に単離されたが<sup>18, 19</sup>、タンパク質のセリン残基およびスレオニン残基から O-GlcNAc を切断するように作用するまでの生化学的役割が理解されるのに、約 20 年が経過した<sup>6</sup>。最近になって、O-GlcNAcase がクローニングされ<sup>7</sup>、部分的に特徴決定され<sup>20</sup>、ヒストンのアセチルトランスフェラーゼとして更なる活性を有することが示唆されている<sup>20</sup>。しかしながら、この酵素の触媒メカニズムについては、ほとんど知られていなかった。  
10

#### 【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、主に 2 つの二量体アイソザイム、それぞれ、ヘキソサミニダーゼ A およびヘキソサミニダーゼ B を生じさせる。ヘテロ二量体のアイソザイムであるヘキソサミニダーゼ A ( ) は、 - サブユニットおよび - サブユニットから構成される。ホモ二量体の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、高いレベルの配列同一性を有する。これらの酵素は両方とも、グリコシドヒドロラーゼのファミリー 20 の一員に分類され、通常、リソソーム内に局在する。これらのリソソームの - ヘキソサミニダーゼの適切な機能化は、ヒトの発生に重要であり、ヘキソサミニダーゼ A およびヘキソサミニダーゼ B、それぞれの機能障害に起因する悲惨な遺伝病である、ティ・サックス病およびサンドホフ病により、その重要性が強調される<sup>85</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、その結果、神経学的障害および変形となる。生体レベルでのガングリオシドの蓄積の悪影響は、未だに明らかにされていない<sup>86</sup>。  
20

#### 【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のインヒビター<sup>87-90</sup> は、生物学的プロセスおよび潜在的な治療用途の開発の両方における、これらの酵素の役割を解明するツールとして、大きな注目を受けている<sup>91</sup>。小分子を使用してグリコシダーゼ機能を制御することにより、遺伝子ノックアウト研究に勝るいくつかの利点が得られる（例えば、迅速に用量を変えられること、または完全に処置を中止できること）。

#### 【0015】

しかしながら、O-GlcNAcase を含む、哺乳動物のグリコシダーゼの機能を防止するインヒビターの開発における主な課題は、高等真核生物の組織に機能的に関連する酵素が多数存在することである。このため、1 つの特定の酵素の細胞および生体における生理的な役割の研究において、非選択的なインヒビターを使用することは、複雑な表現型がこのような機能的に関連する酵素の同時阻害から生じるため、困難をもたらす。 - N - アセチルグルコサミニダーゼの場合、O-GlcNAcase の機能を防止するよう作用する多くの化合物は、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に強く作用する。  
40

#### 【0016】

細胞内および組織内の両方での O-GlcNAc 翻訳後修飾の研究において使用されている、 - N - アセチルグルコサミニダーゼの良好に特徴付けられた少数のインヒビター<sup>50</sup>

は、ストレプトゾトシン (S T Z) 、2' - メチル - - D - グルコピラノ - [2, 1 - d] - 2' - チアゾリン (N A G - チアゾリン) およびO - (2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - 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 (P U G N A c) である<sup>1 4, 9 2 - 9 5</sup>。

#### 【0017】

S T Zは、膵島細胞に特に有害作用を有するため、糖尿病誘発化合物として長く使用されている<sup>9 6</sup>。S T Zは、細胞のD N Aのアルキル化<sup>9 6, 9 7</sup>および一酸化窒素を含むラジカル種の生成<sup>9 8</sup>の両方を介して、細胞毒性効果を発揮する。その結果であるD N A鎖の切断は、ポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ (P A R P) の活性化を促進し<sup>9 9</sup>、細胞のN A D + レベルの激減の正味の作用を伴い、最終的に細胞死を引き起こす<sup>1 0 0, 1 0 1</sup>。他の研究者は、そうではなく、S T Zの毒性は、膵島細胞内で高度に発現されるO - G l c N A c a s eの不可逆的な阻害の結果であると提案している<sup>9 2, 1 0 0 2</sup>。しかしながら、この仮説には、独立した2つの研究グループが、疑問を投げかけている<sup>1 0 3, 1 0 4</sup>。細胞におけるタンパク質上のO - G l c N A c レベルは、多くの形態の細胞ストレスへの応答において上昇するため<sup>1 0 5</sup>、S T Zは、O - G l c N A c a s eへの任意の特異的かつ直接的な作用によるのではなく、細胞ストレスを誘発することにより、タンパク質上のO - G l c N A c 修飾レベルを上昇させている可能性があるようである。実際に、H a n o v e r および共同研究者は、S T Zが、O - G l c N A c a s eの不十分でいくらか選択的なインヒビターとして機能することを示し<sup>1 0 6</sup>、他の者により、S T Zは、O - G l c N A c a s eを不可逆的に阻害するように作用すると提案されているが<sup>1 0 7</sup>、この作用様式の明確な説明はなされていなかった。最近になって、S T Zは、O - G l c N A c a s eを不可逆的に阻害しないことが示されている<sup>1 0 8</sup>。

#### 【0018】

N A G - チアゾリンは、ファミリー20のヘキソサミニダーゼの強力なインヒビターであることが見出され<sup>9 0, 1 0 9</sup>、最近になって、ファミリー84のO - G l c N A c a s eの強力なインヒビターであることが見出されている<sup>1 0 8</sup>。強力であるにもかかわらず、複雑な生物学的背景においてN A G - チアゾリンを使用することの否定的側面は、選択性を欠くことである。このため、多数の細胞プロセスを攪乱する。

#### 【0019】

P U G N A cは、選択性を欠くという同様の課題に悩まされる、他の化合物であるが、ヒトのO - G l c N A c a s e<sup>6, 1 1 0</sup>およびファミリー20のヒトの - ヘキソサミニダーゼ<sup>1 1 1</sup>の両方のインヒビターとして使用されている。V e s e l l a および共同研究者により開発されたこの分子は、C a n a v a l i a e n s i f o r m i s、M u c o r r o u x i i 由来の - N - アセチル - グルコサミニダーゼ、および、ウシの腎臓由来の - ヘキソサミニダーゼの強力な競合インヒビターであることが見出された<sup>8 8</sup>。外傷性出血のラットモデルにおけるP U G N A cの投与により、炎症促進性のサイトカインであるT N F - およびI L - 6の循環濃度が低下することが示されている<sup>1 1 2</sup>。リンパ球活性化の細胞ベースモデルにおけるP U G N A cの投与により、サイトカインであるI L - 2の産生が低下することも示されている<sup>1 1 3</sup>。その後の研究により、P U G N A cを動物モデルに使用して、左冠動脈閉塞後の心筋梗塞のサイズを低下させ得ることが示されている<sup>1 1 4</sup>。特に重要なことは、外傷性出血のラットモデルにおけるO - G l c N A c a s eのインヒビターであるP U G N A cの投与による、O - G l c N A c レベルの上昇が、心臓機能を改善するという事実である<sup>1 1 2, 1 1 5</sup>。さらに、新生仔ラットの心室筋細胞を使用する虚血 / 再灌流傷害の細胞モデルにおけるP U G N A cによる処理によるO - G l c N A c レベルの上昇は、処理しなかった細胞と比較して細胞の生存率を改善し、ネクローシスおよびアポトーシスを低下させた<sup>1 1 6</sup>。

#### 【0020】

最近になって、選択性のO - G l c N A c a s e インヒビターであるN B u t G Tは、虚血 / 再灌流および酸化的ストレスを含む細胞ストレスの細胞ベースのモデルにおいて、防御活性を示すことが示唆されている<sup>1 1 7</sup>。この研究は、O - G l c N A c a s e イ

ンヒビターを使用することによって、タンパク質の O - G l c N A c レベルが上昇すること、これにより、心臓組織におけるストレスの病原性の影響を妨げることを示唆している。

【 0 0 2 1 】

2 0 0 6 年 3 月 1 日に出願され、2 0 0 6 年 9 月 8 日に特許文献 1 として公開された国際特許出願 P C T / C A 2 0 0 6 / 0 0 0 3 0 0 、2 0 0 7 年 8 月 3 1 日に出願され、2 0 0 8 年 3 月 6 日に特許文献 2 として公開された国際特許出願 P C T / C A 2 0 0 7 / 0 0 1 5 5 4 、2 0 0 9 年 7 月 3 1 日に出願され、2 0 1 0 年 2 月 4 日に特許文献 3 として公開された国際特許出願 P C T / C A 2 0 0 9 / 0 0 1 0 8 7 、2 0 0 9 年 7 月 3 1 日に出願され、2 0 1 0 年 2 月 4 日に特許文献 4 として公開された国際特許出願 P C T / C A 2 0 0 9 / 0 0 1 0 8 8 および 2 0 0 9 年 9 月 1 6 日に出願され、2 0 1 0 年 4 月 8 日に特許文献 5 として公開された国際特許出願 P C T / C A 2 0 0 9 / 0 0 1 3 0 2 には、O - G l c N A c a s e の選択的インヒビターが記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 2 2 】

【特許文献 1 】国際公開第 2 0 0 6 / 0 9 2 0 4 9 号

【特許文献 2 】国際公開第 2 0 0 8 / 0 2 5 1 7 0 号

【特許文献 3 】国際公開第 2 0 1 0 / 0 1 2 1 0 6 号

【特許文献 4 】国際公開第 2 0 1 0 / 0 1 2 1 0 7 号

【特許文献 5 】国際公開第 2 0 1 0 / 0 3 7 2 0 7 号

10

【非特許文献】

【 0 0 2 3 】

【非特許文献 1 】 C . R . T o r r e s , G . W . H a r t , J B i o l C h e m 1 9 8 4 , 2 5 9 , 3 3 0 8 .

【非特許文献 2 】 R . S . H a l t i w a n g e r , G . D . H o l t , G . W . H a r t , J B i o l C h e m 1 9 9 0 , 2 6 5 , 2 5 6 3 .

【非特許文献 3 】 L . K . K r e p p e l , M . A . B l o m b e r g , G . W . H a r t , J B i o l C h e m 1 9 9 7 , 2 7 2 , 9 3 0 8 .

【非特許文献 4 】 W . A . L u b a s , D . W . F r a n k , M . K r a u s e , J . A . H a n o v e r , J B i o l C h e m 1 9 9 7 , 2 7 2 , 9 3 1 6 .

20

【非特許文献 5 】 W . A . L u b a s , J . A . H a n o v e r , J B i o l C h e m 2 0 0 0 , 2 7 5 , 1 0 9 8 3 .

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 2 4 】

本発明は、一つには、グリコシダーゼを選択的に阻害する化合物、その化合物のプロドラッグ、その化合物およびそのプロドラッグの使用、その化合物またはその化合物のプロドラッグを含む薬学的組成物、ならびに、O - G l c N A c a s e の欠乏もしくは過剰発現、および/または、O - G l c N A c の蓄積もしくは欠乏に関連する疾患および障害を処置する方法を提供する。

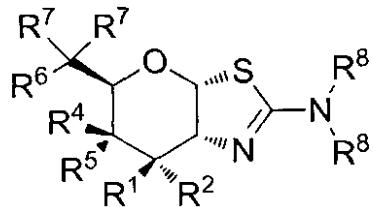
40

【 0 0 2 5 】

一態様において、本発明は、式 ( I ) の化合物または、その薬学的に許容され得る塩を提供する。

【 0 0 2 6 】

## 【化1】



(I)

10

式(I)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がHでも、R<sup>2</sup>がFでもよく、または、R<sup>1</sup>がFでも、R<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>2</sup>がHでもよく、R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>のアシルでもよく、R<sup>4</sup>がHでも、R<sup>5</sup>がOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>4</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>5</sup>がHでもよく、R<sup>6</sup>が、H、FまたはOR<sup>3</sup>でもよく、R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFでもよく、R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1-6</sub>のアルコキシからなる群より選択されてもよく、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されてもよく、または、2つのR<sup>8</sup>基が、それらが結合している窒素原子と連結して環を形成してもよく、前記環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、R<sup>6</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>7</sup>がそれぞれHである条件を有し、R<sup>1</sup>またはR<sup>6</sup>のいずれかが、OR<sup>3</sup>以外である条件を有する。

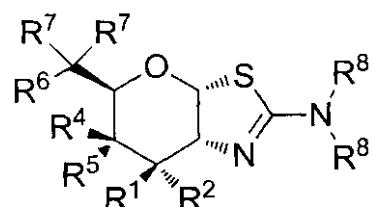
20

## 【0027】

他の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物または、その薬学的に許容され得る塩を提供する。

## 【0028】

## 【化2】



(I)

30

式(I)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHでも、R<sup>6</sup>がH、FもしくはOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>1</sup>がHでも、R<sup>2</sup>がFでも、R<sup>6</sup>がH、FもしくはOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>1</sup>がFでも、R<sup>2</sup>がHでも、R<sup>6</sup>がH、FもしくはOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>2</sup>がHでも、R<sup>6</sup>がHもしくはFでもよく、R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>のアシルでもよく、R<sup>4</sup>がHでも、R<sup>5</sup>がOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>4</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>5</sup>がHでもよく、R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFでもよく、R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1-6</sub>のアルコキシからなる群より選択されてもよく、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されてもよく、または、2つのR<sup>8</sup>基が、それらが結合している窒素原子と連結して環を形成してもよく、前記環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、R<sup>6</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>7</sup>がそれ

40

50

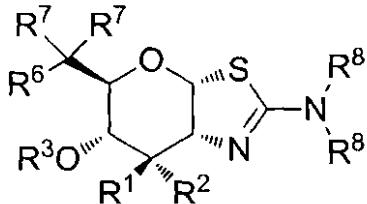
それHである条件を有する。

【0029】

他の実施形態において、本発明は、式(Ia)の化合物または、その薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0030】

【化3】



(Ia)

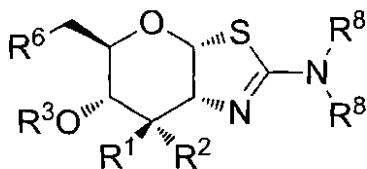
式(Ia)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHでも、R<sup>6</sup>がFでもよく、または、R<sup>1</sup>がHでも、R<sup>2</sup>がFでも、R<sup>6</sup>がH、FもしくはOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>1</sup>がFでも、R<sup>2</sup>がHでも、R<sup>6</sup>がH、FもしくはOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>2</sup>がHでも、R<sup>6</sup>がFでもよく、R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>のアシルでもよく、R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFでもよく、R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1-6</sub>のアルコキシからなる群より選択されてもよく、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されてもよく、または、2つのR<sup>8</sup>基が、それらが結合している窒素原子と連結して環を形成してもよく、前記環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、R<sup>6</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>7</sup>がそれぞれHである条件を有する。

【0031】

他の実施形態において、本発明は、式(Ib)の化合物または、その薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0032】

【化4】



(Ib)

式(Ib)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHでも、R<sup>6</sup>がHもしくはOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>2</sup>がHでも、R<sup>6</sup>がHでもよく、R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>のアシルでもよく、R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1-6</sub>のアルコキシからなる群より選択されてもよく、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されてもよく、または、2つのR<sup>8</sup>基が、それらが結合している窒素原子と連結して環を形成してもよく、前記環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換される。

10

20

30

40

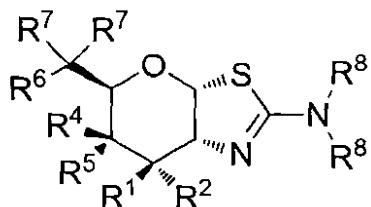
50

## 【0033】

他の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物または、その薬学的に許容され得る塩を提供する。

## 【0034】

## 【化5】



10

(I)

式(I)中、

R<sup>1</sup>が、H、FまたはOR<sup>3</sup>でもよく、R<sup>2</sup>が、HまたはFでもよく、R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>のアシルでもよく、R<sup>4</sup>が、Hでもよく、R<sup>5</sup>が、OR<sup>3</sup>でもよく、R<sup>6</sup>が、H、FまたはOR<sup>3</sup>でもよく、R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFでもよく、R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1-6</sub>のアルコキシからなる群より選択されてもよく、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されてもよく、または、2つのR<sup>8</sup>基が、それらが結合している窒素原子と連結して環を形成してもよく、前記環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>2</sup>がHである条件を有し、R<sup>6</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>7</sup>がそれぞれHである条件を有し、R<sup>1</sup>またはR<sup>6</sup>のいずれかが、OR<sup>3</sup>以外である条件を有し、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>のいずれかが、F以外である条件を有する。

20

## 【0035】

他の実施形態において、化合物は、プロドラッグでもよく、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-GlcNAcase)を選択的に阻害してもよく、化合物は、O-GlcNAcase(例えば、哺乳動物のO-GlcNAcase)に選択的に結合してもよく、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てもよく、化合物は、哺乳動物の-D-ヘキソサミニダーゼを実質的に阻害しなくてよい。

30

## 【0036】

他の実施形態において、式(Ia)または式(Ib)の化合物は、透過性が向上されていてよい。

## 【0037】

40

他の態様において、本発明は、本発明の化合物と、薬学的に許容され得るキャリアとを組み合わせて含む薬学的組成物を提供する。

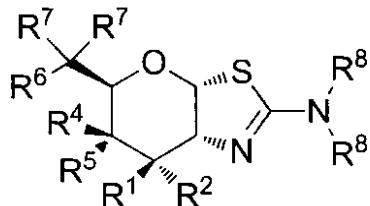
## 【0038】

他の態様において、本発明は、有効量の式(I)の化合物または、その薬学的に許容され得る塩を、被験体に投与することにより、それを必要とする被験体におけるO-GlcNAcaseを選択的に阻害する方法、もしくは、O-GlcNAcaseを阻害する方法、または、O-GlcNAcのレベルを上昇させる方法、または、それを必要とする被験体における、神経変性疾患、タウオパシー、がんもしくはストレスを処置する方法を提供する。

## 【0039】

50

## 【化6】



(I)

10

式(I)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がHでも、R<sup>2</sup>がFでもよく、または、R<sup>1</sup>がFでも、R<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>2</sup>がHでもよく、R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>のアシルでもよく、R<sup>4</sup>がHでも、R<sup>5</sup>がOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>4</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>5</sup>がHでもよく、R<sup>6</sup>が、H、FまたはOR<sup>3</sup>でもよく、R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFでもよく、R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1-6</sub>のアルコキシからなる群より選択されてもよく、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されてもよく、または、2つのR<sup>8</sup>基が、それらが結合している窒素原子と連結して環を形成してもよく、前記環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、R<sup>6</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>7</sup>がそれぞれHである条件を有し、R<sup>1</sup>またはR<sup>6</sup>のいずれかが、OR<sup>3</sup>以外である条件を有する。状態は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知機能障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALScl)、嗜銀性グレイン認知症、Bluit病、大脳皮質基底核変性症(CBD)、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、ダウン症、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、17番染色体に連鎖したパーキンソン症候群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、グアドループパーキンソン症候群、ハレルフォルデン・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、筋強直性ジストロフィー、ニーマン・ピック病(C型)、淡蒼球・橋・黒質の変性(Pallido-ponto-nigral degeneration)、グアム・パーキンソン認知症複合、ピック病(Pid)、脳炎後パーキンソン症候群(PEP)、ブリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、致死性家族性不眠およびクールー病を含む)、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上まひ( PSP)、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、総合失調症、軽度認識障害(MCI)、ニューロパシー(末梢性ニューロパシー、自律性ニューロパシー、神経炎および糖尿病性ニューロパシーを含む)または線内障でもよい。ストレスは、心臓障害でもよく、例えば、虚血、出血、循環血液量減少性ショック、心筋梗塞、介入的心臓手技、心臓バイパス手術、線溶療法、血管形成またはステント留置でもよい。

## 【0040】

他の態様において、本発明は、有効量の式(I)の化合物または、その薬学的に許容され得る塩を、被験体に投与することにより、それを必要とする被験体における神経変性疾患、タウオパシー、がんまたはストレスを除いた、O-GlcNAcase媒介性の状態を処置する方法を提供する。

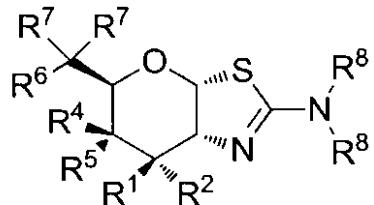
## 【0041】

20

30

40

## 【化7】



(I)

10

式(I)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がHでも、R<sup>2</sup>がFでもよく、または、R<sup>1</sup>がFでも、R<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>2</sup>がHでもよく、R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>のアシルでもよく、R<sup>4</sup>がHでも、R<sup>5</sup>がOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>4</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>5</sup>がHでもよく、R<sup>6</sup>が、H、FまたはOR<sup>3</sup>でもよく、R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFでもよく、R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>のアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>のアルケニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>のアルコキシからなる群より選択されてもよく、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>のアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>のアルケニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されてもよく、または、2つのR<sup>8</sup>基が、それらが結合している窒素原子と連結して環を形成してもよく、前記環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、R<sup>6</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>7</sup>がそれぞれHである条件を有し、R<sup>1</sup>またはR<sup>6</sup>のいずれかが、OR<sup>3</sup>以外である条件を有する。一部の実施形態において、状態は、ぜんそく、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、アテローム性動脈硬化症、間質性肺疾患(ILD)、例えば、特発性肺線維症もしくは関節リウマチ関連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、多発性筋炎もしくは皮膚筋炎、全身性アナフィラキシーもしくは過敏性反応、薬物アレルギー、虫刺されアレルギー等の炎症性疾患またはアレルギー性疾患；関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、ギラン・パレー症候群、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、同種移植の拒絶反応もしくは移植片対宿主病を含む移植片拒絶反応等の自己免疫疾患；クローン病および潰瘍性大腸炎等の炎症性大腸疾患；脊椎関節症；強皮症；乾癬(T細胞媒介性の乾癬を含む)ならびに皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんましん等の炎症性皮膚疾患；血管炎(壊死性、皮膚性および過敏性血管炎を含む)；好酸球性筋炎(eosinophilic myotis)および好酸球性筋膜炎；移植片拒絶反応、特に、制限されないが、心臓、肺、肝臓、腎臓および膵臓移植(腎同種移植および肺同種移植)等の固形臓器移植拒絶反応；てんかん；疼痛；線維筋痛；脳卒中、例えば、脳卒中後の神経防護作用でもよい。

## 【0042】

他の実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がHでも、R<sup>2</sup>がFでもよく、または、R<sup>1</sup>がFでも、R<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>2</sup>がHでもよく、R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>のアシルでもよく、R<sup>4</sup>がHでも、R<sup>5</sup>がOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>4</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>5</sup>がHでもよく、R<sup>6</sup>が、H、FまたはOR<sup>3</sup>でもよく、R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFでもよく、R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>のアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>のアルケニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>のアルコキシからなる群より選択されてもよく、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>のアルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>のアルケニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されてもよく、または、2つのR<sup>8</sup>基が、それらが結合している窒素原子と連結して環を形成してもよく、前記環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上

40

50

のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、R<sup>6</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>7</sup>がそれぞれHである条件を有し、R<sup>1</sup>またはR<sup>6</sup>のいずれかが、OR<sup>3</sup>以外である条件を有する。投与により、被験体におけるO-GalcNAcのレベルが上昇してもよい。被験体は、ヒトでもよい。

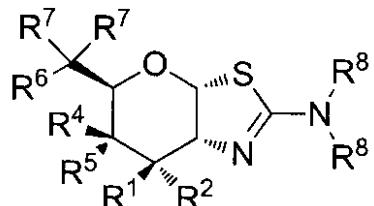
## 【0043】

他の態様において、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、その薬学的に許容され得る塩の化合物の使用を提供する。

## 【0044】

## 【化8】

10



(I)

式(I)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がHでも、R<sup>2</sup>がFでもよく、または、R<sup>1</sup>がFでも、R<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>2</sup>がHでもよく、R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアシルでもよく、R<sup>4</sup>がHでも、R<sup>5</sup>がOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>4</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>5</sup>がHでもよく、R<sup>6</sup>が、H、FまたはOR<sup>3</sup>でもよく、R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFでもよく、R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>のアルケニル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルコキシからなる群より選択されてもよく、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>のアルケニル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されてもよく、または、2つのR<sup>8</sup>基が、それらが結合している窒素原子と連結して環を形成してもよく、前記環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、R<sup>6</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>7</sup>がそれぞれHである条件を有し、R<sup>1</sup>またはR<sup>6</sup>のいずれかが、OR<sup>3</sup>以外である条件を有する。医薬は、O-GalcNAcaseを選択的に阻害するため、O-GalcNAcのレベルを上昇させるため、O-GalcNAcaseにより調節される状態を処置するため、または、神経変性疾患、タウオパシー、がんもしくはストレスを処置するためのものでもよい。

20

## 【0045】

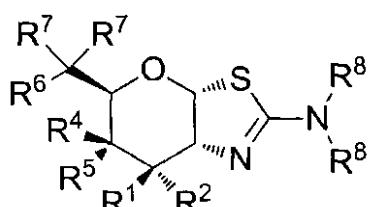
他の態様において、本発明は、

- 第1のサンプルを試験化合物と接触させること、
- 第2のサンプルを式(I)の化合物と接触させること(

## 【0046】

## 【化9】

30



(I)

式(I)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がHでも、R<sup>2</sup>がFでもよく、

40

50

または、R<sup>1</sup>がFでも、R<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>2</sup>がHでもよく、R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>のアシルでもよく、R<sup>4</sup>がHでも、R<sup>5</sup>がOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>4</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>5</sup>がHでもよく、R<sup>6</sup>が、H、FまたはOR<sup>3</sup>でもよく、R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFでもよく、R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1-6</sub>のアルコキシからなる群より選択されてもよく、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されてもよく、または、2つのR<sup>8</sup>基が、それらが結合している窒素原子と連結して環を形成してもよく、前記環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、R<sup>6</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>7</sup>がそれぞれHである条件を有し、R<sup>1</sup>またはR<sup>6</sup>のいずれかが、OR<sup>3</sup>以外である条件を有する)、c) 第1のサンプルおよび第2のサンプルにおける、O-G1cNAcaseの阻害レベルを決定し、前記決定において、式(I)の化合物と比較して、試験化合物が同等もしくはより高いO-G1cNAcase阻害を示す場合、試験化合物をO-G1cNAcaseの選択的インヒビターとすることにより、O-G1cNAcaseの選択的インヒビターをスクリーニングする方法を提供する。

## 【0047】

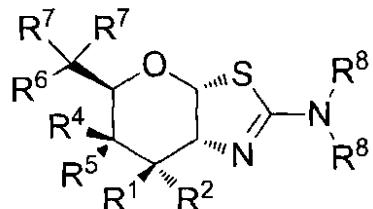
本発明の概要は、必ずしも本発明の全ての特徴を記載するものではない。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

## (項目1)

## 式(I)の化合物：

## 【化159】



(I)

またはその薬学的に許容され得る塩であって、

## 式(I)中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHであるか、または、R<sup>1</sup>がHであり、R<sup>2</sup>がFであるか、または、R<sup>1</sup>がFであり、R<sup>2</sup>がHであるか、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>であり、R<sup>2</sup>がHであり、R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>のアシルであり、R<sup>4</sup>がHであり、R<sup>5</sup>がOR<sup>3</sup>であるか、または、R<sup>4</sup>がOR<sup>3</sup>であり、R<sup>5</sup>がHであり

、R<sup>6</sup>が、H、FまたはOR<sup>3</sup>であり、

R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFであり、

R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1-6</sub>のアルコキシからなる群より選択され、該C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されるか、または、

2つのR<sup>8</sup>基が、結合している窒素原子と連結して環を形成し、該環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、

10

20

30

40

50

R<sup>6</sup> が O R<sup>3</sup> である場合、R<sup>7</sup> がそれぞれ H である条件を有し、  
R<sup>1</sup> または R<sup>6</sup> のいずれかが、O R<sup>3</sup> 以外である条件を有する、  
式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 2)

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が H であるか、または、R<sup>1</sup> が H であり、R<sup>2</sup> が F であるか、または、R<sup>1</sup> が F であり、R<sup>2</sup> が H であるか、または、R<sup>1</sup> が O H であり、R<sup>2</sup> が H であり、

R<sup>4</sup> が、H であり、

R<sup>5</sup> が、O H であり、

R<sup>6</sup> が、H または O H であり、

R<sup>8</sup> が、それぞれ独立して、H、C H<sub>3</sub>、C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、(C H<sub>2</sub>)<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、C H<sub>2</sub> C H = C H<sub>3</sub>、および C H<sub>2</sub> C C H からなる群より選択されるか、または、N R<sup>8</sup><sub>2</sub> が、アゼチジン-1-イルであり、 10

R<sup>6</sup> が O H である場合、R<sup>7</sup> がそれぞれ H である条件を有し、

R<sup>1</sup> または R<sup>6</sup> のいずれかが、O H 以外である条件を有する、

項目 1 に記載の化合物。

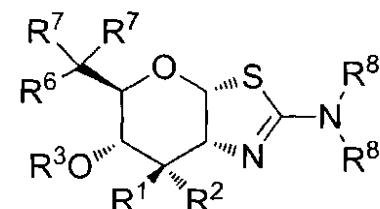
(項目 3)

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> の少なくとも 1 つが、F である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

式 (Ia) の化合物：

【化 160】



(Ia)

10

20

またはその薬学的に許容され得る塩であって、

式 (Ia) 中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が H であり、R<sup>6</sup> が F であるか、または、R<sup>1</sup> が H であり、R<sup>2</sup> が F であり、R<sup>6</sup> が H、F もしくは O R<sup>3</sup> であるか、または、R<sup>1</sup> が F であり、R<sup>2</sup> が H であり、R<sup>6</sup> が H、F もしくは O R<sup>3</sup> であるか、または、R<sup>1</sup> が O R<sup>3</sup> であり、R<sup>2</sup> が H であり、R<sup>6</sup> が F であり、

R<sup>3</sup> が、それぞれ独立して、H または C<sub>1</sub> - 6 のアシルであり、

R<sup>7</sup> が、それぞれ独立して、H または F であり、

R<sup>8</sup> が、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub> - 6 のアルキル、C<sub>3</sub> - 6 のアルケニル、C<sub>3</sub> - 6 のアルキニルおよび C<sub>1</sub> - 6 のアルコキシからなる群より選択され、該 C<sub>1</sub> - 6 のアルキル、C<sub>3</sub> - 6 のアルケニル、C<sub>3</sub> - 6 のアルキニルまたは C<sub>1</sub> - 6 のアルコキシが、場合により 1 から最大数までの、1 つ以上のフルオロ、O H またはメチルを有する置換基で置換されるか、または、 40

2 つの R<sup>8</sup> 基が、結合している窒素原子と連結して環を形成し、該環が、場合により独立して、1 から最大数までの、1 つ以上のフルオロ、O H またはメチルを有する置換基で置換され、

R<sup>6</sup> が O R<sup>3</sup> である場合、R<sup>7</sup> がそれぞれ H である条件を有する、

式 (Ia) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 5)

表 1 に記載の化合物である、項目 1 に記載の化合物。

40

50

## (項目 6)

項目 1 に記載の化合物であって、該化合物が、下記：

(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 5 - 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, 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 - オール；

(3aR, 5R, 6S, 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 - オール；

(3aR, 5R, 6S, 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 - オール；

(3aR, 5R, 6S, 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 - オール；

(3aR, 5R, 6S, 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 - オール；

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 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 - オール；

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (ジメチルアミノ) - 7 - フルオロ - 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 - オール；

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 7 - フルオロ - 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 - オール；

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 7 - フルオロ - 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 - オール；

(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 7 - フルオロ - 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 - オール；

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 5 - (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；

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (ジメチルアミノ) - 5 - (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；

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (アリルアミノ) - 5 - (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；

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - アミノ - 5 - (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；

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - (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；

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 5 - (フルオロメチル) - 2 - (メチルアミノ)

10

20

30

40

50

) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 ,  
 7 - ジオール ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( フルオロメチル ) - 2 - ( プロピルアミ  
 ノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6  
 , 7 - ジオール ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( エチルアミ  
 ノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6  
 , 7 - ジオール ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( ジメチルア  
 ミノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール -  
 6 , 7 - ジオール ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( アリルアミノ ) - 5 - ( ジフルオロメチ  
 ル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6  
 , 7 - ジオール ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 2 - アミノ - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 5 ,  
 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 , 7 - ジオ  
 ル ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( プロパ - 2  
 - イン - 1 - イルアミノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2  
 - d ] チアゾール - 6 , 7 - ジオール ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) - 5 - ( ジフル  
 オロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾ  
 ル - 6 , 7 - ジオール ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メチルアミ  
 ノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6  
 , 7 - ジオール ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( プロピルア  
 ミノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール -  
 6 , 7 - ジオール ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 a R ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メチルアミノ ) -  
 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 - オー  
 ル ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 a R ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) -  
 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 - オ  
 ル ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( エチルアミ  
 ノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6  
 , 7 - ジオール ;  
 ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 2  
 - ( メチルアミノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ]  
 チアゾール - 6 - オール ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 5 - ( フルオロメチル ) - 2 -  
 ( メチルアミノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チ  
 アゾール - 6 - オール ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 7 - フルオロ - 2  
 - ( メチルアミノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ]  
 チアゾール - 6 - オール ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 7 - フルオロ - 2  
 - ( メチルアミノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ]  
 チアゾール - 6 - オール ;

10

20

30

40

50

(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 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 - オール;

(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 2 - (ジメチルアミノ) - 7 - フルオロ - 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 - オール;

(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 7 - フルオロ - 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 - オール; または、

前述のいずれかの化合物の薬学的に許容され得る塩の群から選択される、化合物。

10

(項目 7)

プロドラッグである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

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 - GlcNAcase) を選択的に阻害する、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

O - GlcNAcase に選択的に結合する、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 10)

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する、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 11)

前記 O - GlcNAcase が、哺乳動物の O - GlcNAcase である、項目 9 に記載の化合物。

(項目 12)

哺乳動物の - ヘキソサミニダーゼを実質的に阻害しない、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

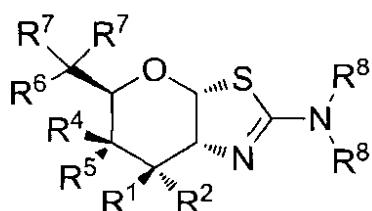
項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得るキャリアとを組み合わせて含む、薬学的組成物。

30

(項目 14)

O - GlcNAcase の選択的阻害を必要とする被験体において O - GlcNAcase を選択的に阻害する方法であって、有効量の式 (I) の化合物：

【化 161】



40

(I)

またはその薬学的に許容され得る塩を、該被験体に投与する工程を含み、式 (I) 中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が H であるか、または、R<sup>1</sup> が H であり、R<sup>2</sup> が F であるか、または、R

50

$R^1$  が F であり、 $R^2$  が H であるか、または、 $R^1$  が OR<sup>3</sup> であり、 $R^2$  が H であり、 $R^3$  が、それぞれ独立して、H または C<sub>1-6</sub> のアシルであり、  
 $R^4$  が H であり、 $R^5$  が OR<sup>3</sup> であるか、または、 $R^4$  が OR<sup>3</sup> であり、 $R^5$  が H であり

$R^6$  が、H、F または OR<sup>3</sup> であり、

$R^7$  が、それぞれ独立して、H または F であり、

$R^8$  が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub> のアルキル、C<sub>3-6</sub> のアルケニル、C<sub>3-6</sub> のアルキニルおよび C<sub>1-6</sub> のアルコキシからなる群より選択され、該 C<sub>1-6</sub> のアルキル、C<sub>3-6</sub> のアルケニル、C<sub>3-6</sub> のアルキニルまたは C<sub>1-6</sub> のアルコキシが、場合により 1 から最大数までの、1 つ以上のフルオロ、OH またはメチルを有する置換基で置換されるか、または、

2 つの R<sup>8</sup> 基が、結合している窒素原子と連結して環を形成し、該環が、場合により独立して、1 から最大数までの、1 つ以上のフルオロ、OH またはメチルを有する置換基で置換され、

$R^6$  が OR<sup>3</sup> である場合、 $R^7$  がそれぞれ H である条件を有し、

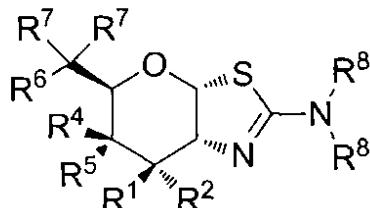
$R^1$  または  $R^6$  のいずれかが、OR<sup>3</sup> 以外である条件を有する、

方法。

(項目 15)

O-G1cNAc のレベルの上昇を必要とする被験体において、O-G1cNAc のレベルを上昇させる方法であって、有効量の式 (I) の化合物：

【化 162】



(I)

10

20

30

またはその薬学的に許容され得る塩を、該被験体に投与する工程を含み、

式 (I) 中、

$R^1$  および  $R^2$  が H であるか、または、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であるか、または、 $R^1$  が F であり、 $R^2$  が H であるか、または、 $R^1$  が OR<sup>3</sup> であり、 $R^2$  が H であり、

$R^3$  が、それぞれ独立して、H または C<sub>1-6</sub> のアシルであり、

$R^4$  が H であり、 $R^5$  が OR<sup>3</sup> であるか、または、 $R^4$  が OR<sup>3</sup> であり、 $R^5$  が H であり

$R^6$  が、H、F または OR<sup>3</sup> であり、

$R^7$  が、それぞれ独立して、H または F であり、

$R^8$  が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub> のアルキル、C<sub>3-6</sub> のアルケニル、C<sub>3-6</sub> のアルキニルおよび C<sub>1-6</sub> のアルコキシからなる群より選択され、該 C<sub>1-6</sub> のアルキル、C<sub>3-6</sub> のアルケニル、C<sub>3-6</sub> のアルキニルまたは C<sub>1-6</sub> のアルコキシが、場合により 1 から最大数までの、1 つ以上のフルオロ、OH またはメチルを有する置換基で置換されるか、または、

2 つの R<sup>8</sup> 基が、結合している窒素原子と連結して環を形成し、該環が、場合により独立して、1 から最大数までの、1 つ以上のフルオロ、OH またはメチルを有する置換基で置換され、

$R^6$  が OR<sup>3</sup> である場合、 $R^7$  がそれぞれ H である条件を有し、

$R^1$  または  $R^6$  のいずれかが、OR<sup>3</sup> 以外である条件を有する、

40

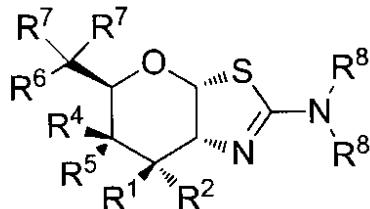
50

方法。

(項目 16)

O-GlucNAcaseにより調節される状態の処置を必要とする被験体において、O-GlucNAcaseにより調節される状態を処置する方法であって、有効量の式(I)の化合物：

【化163】



(I)

10

またはその薬学的に許容され得る塩を、該被験体に投与する工程を含み、

式(I)中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHであるか、または、R<sup>1</sup>がHであり、R<sup>2</sup>がFであるか、または、R<sup>1</sup>がFであり、R<sup>2</sup>がHであるか、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>であり、R<sup>2</sup>がHであり、

20

R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>のアシルであり、

R<sup>4</sup>がHであり、R<sup>5</sup>がOR<sup>3</sup>であるか、または、R<sup>4</sup>がOR<sup>3</sup>であり、R<sup>5</sup>がHであり

R<sup>6</sup>が、H、FまたはOR<sup>3</sup>であり、

R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFであり、

R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1-6</sub>のアルコキシからなる群より選択され、該C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されるか、または、

30

2つのR<sup>8</sup>基が、結合している窒素原子と連結して環を形成し、該環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、

R<sup>6</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>7</sup>がそれぞれHである条件を有し、

R<sup>1</sup>またはR<sup>6</sup>のいずれかが、OR<sup>3</sup>以外である条件を有する、

方法。

(項目 17)

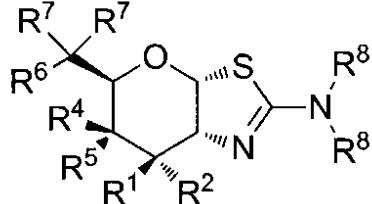
前記状態が、炎症性疾患、アレルギー、ぜんそく、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、アテローム性動脈硬化症、間質性肺疾患(ILD)、特発性肺線維症、関節リウマチ関連ILD、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎、全身性アナフィラキシーまたは過敏性反応、薬物アレルギー、虫刺されアレルギー、自己免疫疾患、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶反応、同種移植の拒絶反応、移植片対宿主病、炎症性大腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾癬、T細胞媒介性の乾癬、炎症性皮膚疾患、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんましん、血管炎、壞死性、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、固形臓器移植拒絶反応、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、腎同種移植、肺同種移植、てんかん、疼痛、線維筋痛、脳卒中、神経防護作用からなる群の1つ以上から選択される、

40

50

項目 16 に記載の方法。(項目 18)

状態の処置を必要とする被験体において、神經変性疾患、タウオパシー、がんおよびストレスからなる群より選択される状態を処置する方法であって、有効量の式 (I) の化合物：

【化 164】

10

(I)

またはその薬学的に許容され得る塩を、該被験体に投与する工程を含み、式 (I) 中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が H であるか、または、R<sup>1</sup> が H であり、R<sup>2</sup> が F であるか、または、R<sup>1</sup> が F であり、R<sup>2</sup> が H であるか、または、R<sup>1</sup> が OR<sup>3</sup> であり、R<sup>2</sup> が H であり、

20

R<sup>3</sup> が、それぞれ独立して、H または C<sub>1-6</sub> のアシルであり、

R<sup>4</sup> が H であり、R<sup>5</sup> が OR<sup>3</sup> であるか、または、R<sup>4</sup> が OR<sup>3</sup> であり、R<sup>5</sup> が H であり

R<sup>6</sup> が、H、F または OR<sup>3</sup> であり、

R<sup>7</sup> が、それぞれ独立して、H または F であり、

R<sup>8</sup> が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub> のアルキル、C<sub>3-6</sub> のアルケニル、C<sub>3-6</sub> のアルキニルおよび C<sub>1-6</sub> のアルコキシからなる群より選択され、該 C<sub>1-6</sub> のアルキル、C<sub>3-6</sub> のアルケニル、C<sub>3-6</sub> のアルキニルまたは C<sub>1-6</sub> のアルコキシが、場合により 1 から最大数までの、1 つ以上のフルオロ、OH またはメチルを有する置換基で置換されるか、または、

30

2 つの R<sup>8</sup> 基が、結合している窒素原子と連結して環を形成し、該環が、場合により独立して、1 から最大数までの、1 つ以上のフルオロ、OH またはメチルを有する置換基で置換され、

R<sup>6</sup> が OR<sup>3</sup> である場合、R<sup>7</sup> がそれぞれ H である条件を有し、

R<sup>1</sup> または R<sup>6</sup> のいずれかが、OR<sup>3</sup> 以外である条件を有する、

方法。

(項目 19)

前記状態が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、認知機能障害を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALSci)、嗜銀性グレイン認知症、Bulit 病、大脳皮質基底核変性症 (CBD)、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神經原線維変化、ダウン症、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、17 番染色体に連鎖したパークソン症候群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、グアドループパークソン症候群、ハレルフォルデン・スパツ病 (脳の鉄沈着を伴う神經変性 1 型)、多系統萎縮症、筋強直性ジストロフィー、ニーマン・ピック病 (C 型)、淡蒼球・橋・黒質の変性、グアム・パークソン認知症複合、ピック病 (PBD)、脳炎後パークソン症候群 (PEP)、ブリオン病 (クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD)、致死性家族性不眠およびクールー病を含む)、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上まひ (PSP)、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神經原線維型老年認知症、ハンチントン病、パークソン病、総合失調症、軽度認識障害 (MCI)、ニューロパシー (末梢性

40

50

ニューロパシー、自律性ニューロパシー、神経炎および糖尿病性ニューロパシーを含む)  
または緑内障からなる群の1つ以上から選択される、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記ストレスが、心臓障害である、項目18に記載の方法。

(項目21)

前記心臓障害が、虚血、出血、循環血液量減少性ショック、心筋梗塞、介入的心臓手技、心臓バイパス手術、線溶療法、血管形成およびステント留置からなる群の1つ以上から選択される、項目20に記載の方法。

(項目22)

前記化合物が、表1に記載の1つ以上の化合物からなる群より選択される、項目14から21のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目23)

前記投与により、前記被験体におけるO-GlcNAcのレベルが上昇する、項目14から22のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

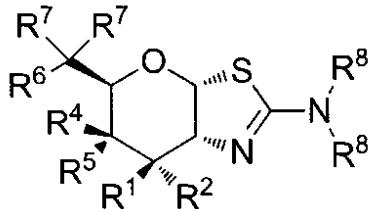
前記被験体が、ヒトである、項目14から23のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

医薬の調製における、有効量の式(I)の化合物:

【化165】

20



(I)

またはその薬学的に許容され得る塩の化合物の使用であって、

30

式(I)中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHであるか、または、R<sup>1</sup>がHであり、R<sup>2</sup>がFであるか、または、R

1がFであり、R<sup>2</sup>がHであるか、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>であり、R<sup>2</sup>がHであり、

R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>のアシルであり、

R<sup>4</sup>がHであり、R<sup>5</sup>がOR<sup>3</sup>であるか、または、R<sup>4</sup>がOR<sup>3</sup>であり、R<sup>5</sup>がHであり

、  
R<sup>6</sup>が、H、FまたはOR<sup>3</sup>であり、

R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFであり、

R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>

のアルキニルおよびC<sub>1-6</sub>のアルコキシからなる群より選択され、該C<sub>1-6</sub>のアルキ

ル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシが、場合

により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されるか、または、

40

2つのR<sup>8</sup>基が、結合している窒素原子と連結して環を形成し、該環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、

R<sup>6</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>7</sup>がそれぞれHである条件を有し、

R<sup>1</sup>またはR<sup>6</sup>のいずれかが、OR<sup>3</sup>以外である条件を有する、  
使用。

(項目26)

50

前記医薬が、O-GlcNAcaseを選択的に阻害するため、O-GlcNAcのレベルを上昇させるため、O-GlcNAcaseにより調節される状態を処置するため、または、神経変性疾患、タウオパシー、がんもしくはストレスを処置するためのものである、項目25に記載の使用。

(項目27)

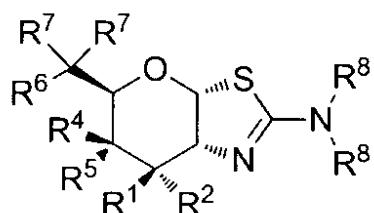
O-GlcNAcaseの選択的インヒビターをスクリーニングするための方法であって

a) 第1のサンプルを試験化合物と接触させる工程と、

b) 第2のサンプルを式(I)の化合物：

【化166】

10



(I)

と接触させる工程であって、

20

式(I)中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHであるか、または、R<sup>1</sup>がHであり、R<sup>2</sup>がFであるか、または、R<sup>1</sup>がFであり、R<sup>2</sup>がHであるか、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>であり、R<sup>2</sup>がHであり、

R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>のアシルであり、

R<sup>4</sup>がHであり、R<sup>5</sup>がOR<sup>3</sup>であるか、または、R<sup>4</sup>がOR<sup>3</sup>であり、R<sup>5</sup>がHであり

R<sup>6</sup>が、H、FまたはOR<sup>3</sup>であり、

R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFであり、

R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1-6</sub>のアルコキシからなる群より選択され、該C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されるか、または、

30

2つのR<sup>8</sup>基が、結合している窒素原子と連結して環を形成し、該環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、

R<sup>6</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>7</sup>がそれぞれHである条件を有し、

R<sup>1</sup>またはR<sup>6</sup>のいずれかが、OR<sup>3</sup>以外である条件を有する、

工程と、

c) 該第1のサンプルおよび該第2のサンプルにおける、該O-GlcNAcaseの阻害レベルを決定する工程と

40

を含み、ここで、式(I)の化合物と比較して、該試験化合物が同等もしくはより高い該O-GlcNAcaseの阻害を示す場合、該試験化合物をO-GlcNAcaseの選択的インヒビターとする、

方法。

【発明を実施するための形態】

【0048】

本発明は、一つには、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-GlcNAcase)を阻害可能な、新規な化合物を提供する。一部の実施形態において、O-GlcNAcaseは、ラット、マウスまたはヒ

50

トのO-GlucNAcase等の哺乳動物のO-GlucNAcaseである。

【0049】

一部の実施形態において、1つ以上の本発明の化合物は、向上した透過性を示す。透過性は、制限されないが、in situでのかん流、ex vivoでの組織拡散、in vitroでの細胞単層（例えば、Caco-2細胞、MDCK細胞、LLC-PK1細胞）および人工細胞膜（例えば、PAMPAアッセイ）を含む、各種の標準的な実験手法を使用して評価され得る。有効透過率（ $P_{eff}$ ）または見かけの透過率（ $P_{app}$ ）を測定する適切な手法は、例えば、Volpeにより、The AAPS Journal, 2010, 12(4), 670-678において概説されている。一部の実施形態において、 $P_{eff}$ または $P_{app}$ を決定する1つ以上のこれらのアッセイにおいて試験した場合、1つ以上の本発明の化合物は、向上した透過性を示す。一部の実施形態において、向上した透過性を示す化合物は、より高い経口吸收性を示す。一部の実施形態において、向上した透過性を示す化合物は、in vivoにおいて投与された場合、より高い脳透過性を示す。一部の実施形態において、向上した透過性を示す化合物は、in vivoにおいて投与された場合、より高い脳内濃度を達する。一部の実施形態において、向上した透過性を示す化合物は、in vivoにおいて投与された場合、より高い脳/血漿内濃度比を示す。一部の実施形態において、「向上した透過性」は、例えば、WO 2006/092049またはWO 2008/025170に開示された適切な基準化合物と比較して、10%から100%の任意の値、または、例えば、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%の10%から100%の任意の整数値、または、100%を超える任意の値、または、1倍、2倍もしくは3倍もしくはそれ以上の増加により、測定された $P_{eff}$ または $P_{app}$ の上昇を意味する。適切な基準化合物は、例えば、(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-ジオールまたは(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-ジオールまたは(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-ジオールでもよい。一部の実施形態において、「向上した透過性」は、後述のLLC-PK1細胞における $P_{app}$ を決定するアッセイにおいて、測定可能な $P_{app}$ 値（すなわち、0より大きい値）を意味する。一部の実施形態において、「向上した透過性」は、後述のLLC-PK1細胞における $P_{app}$ を決定するアッセイにおいて、 $2 \times 10^{-6}$  cm/sより大きい $P_{app}$ 値を意味する。一部の実施形態において、「向上した透過性」は、後述のLLC-PK1細胞における $P_{app}$ を決定するアッセイにおいて、 $1 \times 10^{-6}$  cm/sより大きい $P_{app}$ 値を意味する。他の実施形態において、「向上した透過性」は、後述のLLC-PK1細胞における $P_{app}$ を決定するアッセイにおいて、 $2 \times 10^{-6}$  cm/sから $30 \times 10^{-6}$  cm/sの範囲の $P_{app}$ 値を意味する。

【0050】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、O-GlucNAcaseの阻害において、優れた選択性を示す。一部の実施形態において、1つ以上の本発明の化合物は、-ヘキソサミニダーゼよりもO-GlucNAcaseについて、選択的である。一部の実施形態において、1つ以上の化合物は、哺乳動物の-ヘキソサミニダーゼよりも哺乳動物のO-GlucNAcaseの活性を、選択的に阻害する。一部の実施形態において、O-GlucNAcaseの選択的インヒビターは、-ヘキソサミニダーゼを実質的に阻害しない。一部の実施形態において、-ヘキソサミニダーゼは、ラット、マウスまたはヒト-ヘキソサミニダーゼ等の哺乳動物の-ヘキソサミニダーゼである。O-GlucNAcaseを「選択的に」阻害する化合物は、O-GlucNAcase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、一部の実施形態において、O-GlucNAcaseの選択的

インヒビターは、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 (O - G1cNAc) の切断を選択的に阻害する。一部の実施形態において、O - G1cNAcase の選択的インヒビターは、O - G1cNAcase に選択的に結合する。一部の実施形態において、O - G1cNAcase の選択的インヒビターは、タウタンパク質の過剰リン酸化を阻害する、および / または、NFT 形成を阻害する。「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」は、10 % から 90 % の任意の値の低下、または、30 % から 60 % の任意の整数値の低下、または、100 % を超える値の低下、または、1 / 1、1 / 2、1 / 5、1 / 10 もしくはそれ以上の低下を意味する。阻害とは、完全な阻害を必要としないと理解すべきである。一部の実施形態において、O - G1cNAcase の選択的インヒビターは、細胞、組織または臓器（例えば、脳、筋肉または心臓（心臓性）組織）および動物において、O - G1cNAc レベル、例えば、O - G1cNAc 修飾されたポリペプチドまたはタンパク質レベルを上昇または向上させる。「上昇する」または「向上する」は、10 % から 90 % の任意の値の上昇、または、30 % から 60 % の任意の整数値の上昇、または、100 % を超える任意の値の上昇、または、1 倍、2 倍、5 倍、10 倍、15 倍、25 倍、50 倍、100 倍もしくはそれ以上の上昇を意味する。一部の実施形態において、O - G1cNAcase の選択的インヒビターは、本願明細書に記載のように、10 から 1000000 の範囲、または、100 から 100000 の範囲、または、1000 から 1000000 の範囲、または少なくとも 10、20、50、100、200、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、6000、7000、10,000、25,000、50,000、75,000、または、前述の範囲内もしくはほぼ前述の範囲の任意の値の選択比を示す。  
10  
20

#### 【0051】

1 つ以上の本発明の化合物は、*in vivo* において、O - G1cNAcase 酵素との相互作用を介して、O - G1cNAc 修飾ポリペプチドまたはタンパク質上の O - G1cNAc のレベルを特異的に上昇させ、O - G1cNAcase 活性の阻害を必要とする、または、O - G1cNAcase 活性の阻害に反応する、状態を処置するのに効果的である。

#### 【0052】

一部の実施形態において、1 つ以上の本発明の化合物は、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。このため、一部の実施形態において、1 つ以上の化合物は、アルツハイマー病および関連するタウオパシーの処置に有用である。したがって、一部の実施形態において、1 つ以上の化合物は、タウの O - G1cNAc レベルを上昇させる結果として、タウのリン酸化を低下させ、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シーを処置可能である。一部の実施形態において、1 つ以上の化合物は、O - G1cNAc 修飾ポリペプチドまたはタンパク質上の O - G1cNAc 修飾のレベルを上昇させるため、O - G1cNAc 修飾の上昇に反応する障害の処置に有用である。このような障害には、限定されないが、神経変性疾患、炎症性疾患、心臓血管疾患および免疫調節疾患があげられる。一部の実施形態において、化合物は、さらに、グリコシダーゼ酵素の活性を阻害するその能力に関連する他の生物学的活性の結果として、有用となる。他の実施形態において、1 つ以上の本発明の化合物は、細胞および生命体レベルでの O - G1cNAc の生理的な役割を研究するツールとして有益である。  
30  
40

#### 【0053】

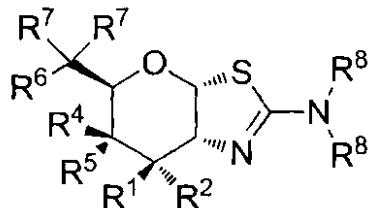
他の実施形態において、本発明は、獣医学的およびヒトの被験体等の動物の被験体における、タンパク質の O - G1cNAc 修飾レベルを向上または上昇させる方法を提供する。他の実施形態において、本発明は、獣医学的およびヒトの被験体等の動物の被験体における、O - G1cNAcase 酵素を選択的に阻害する方法を提供する。他の実施形態において、本発明は、獣医学的およびヒトの被験体等の動物の被験体における、タウポリペプチドのリン酸化を阻害する方法、または、NFT の形成を阻害する方法を提供する。  
50

## 【0054】

具体的な実施形態において、本発明は、概ね式(I)により記載される化合物ならびに、その塩、そのプロドラッグおよびそのエナンチオマー形態を提供する。

## 【0055】

## 【化10】



(I)

式(I)で説明するように、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がHでも、R<sup>2</sup>がFでもよく、または、R<sup>1</sup>がFでも、R<sup>2</sup>がHでもよく、または、R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>2</sup>がHでもよく、R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>のアシルでもよく、R<sup>4</sup>がHでも、R<sup>5</sup>がOR<sup>3</sup>でもよく、または、R<sup>4</sup>がOR<sup>3</sup>でも、R<sup>5</sup>がHでもよく、R<sup>6</sup>が、H、FまたはOR<sup>3</sup>でもよく、R<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、HまたはFでもよく、R<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1-6</sub>のアルコキシからなる群より選択されてもよく、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシが、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されてもよく、または、2つのR<sup>8</sup>基が、それらが結合している窒素原子と連結して環を形成してもよく、前記環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換され、R<sup>6</sup>がOR<sup>3</sup>である場合、R<sup>7</sup>がそれぞれHである条件を有し、R<sup>1</sup>またはR<sup>6</sup>のいずれかが、OR<sup>3</sup>以外である条件を有する。

## 【0056】

一部の実施形態において、式(I)で説明するように、R<sup>1</sup>は、H、F、OHまたはOC(O)R<sup>9</sup>でもよく、R<sup>9</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>のアルキルまたはC<sub>3-6</sub>のシクロアルキルでもよい。一部の実施形態において、R<sup>1</sup>は、H、FまたはOHでもよい。

## 【0057】

一部の実施形態において、式(I)で説明するように、R<sup>2</sup>は、HまたはFでもよい。

## 【0058】

一部の実施形態において、式(I)で説明するように、R<sup>3</sup>は、HまたはC(O)R<sup>9</sup>でもよく、R<sup>9</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>のアルキルまたはC<sub>3-6</sub>のシクロアルキルでもよい。一部の実施形態において、R<sup>3</sup>は、Hでもよい。

## 【0059】

一部の実施形態において、式(I)で説明するように、R<sup>4</sup>は、H、OHまたはOC(O)R<sup>9</sup>でもよく、R<sup>9</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>のアルキルまたはC<sub>3-6</sub>のシクロアルキルでもよい。一部の実施形態において、R<sup>4</sup>は、HまたはOHでもよい。

## 【0060】

一部の実施形態において、式(I)で説明するように、R<sup>5</sup>は、H、OHまたはOC(O)R<sup>9</sup>でもよく、R<sup>9</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>のアルキルまたはC<sub>3-6</sub>のシクロアルキルでもよい。一部の実施形態において、R<sup>5</sup>は、HまたはOHでもよい。

## 【0061】

一部の実施形態において、式(I)で説明するように、R<sup>6</sup>は、H、F、OHまたはOC(O)R<sup>9</sup>でもよく、R<sup>9</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>のアルキルまたはC<sub>3-6</sub>のシクロアルキルでもよい。一部の実施形態において、R<sup>6</sup>は、H、FまたはOHでもよい。

10

20

30

40

50

## 【0062】

一部の実施形態において、式(I)で説明するように、R<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、HまたはFでもよい。

## 【0063】

一部の実施形態において、式(I)で説明するように、R<sup>8</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシでもよく、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシは、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されてもよい。一部の実施形態において、R<sup>8</sup>は、それぞれ独立して、H、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>CH=CH<sub>2</sub>またはCH<sub>2</sub>CH=CHでもよい。 10

## 【0064】

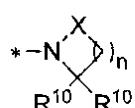
一部の実施形態において、式(I)で説明するように、2つのR<sup>8</sup>基は、それらが結合している窒素原子と連結して環を形成してもよく、前記環が、場合により独立して、1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換される。

## 【0065】

一部の実施形態において、式(I)で説明するように、NR<sup>8</sup><sub>2</sub>は、場合により、

## 【0066】

## 【化11】



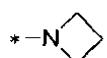
20

で置換されてもよい。

式中、Xは、CR<sup>1-0</sup><sub>2</sub>、NR<sup>1-0</sup><sub>2</sub>、O、C=O、O(C=O)、(C=O)O、NR<sup>1-0</sup>(C=O)または(C=O)NR<sup>1-0</sup>でもよく、R<sup>1-0</sup>は、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-4</sub>のアルキルでもよく、nは、0から3の整数でもよい。一部の実施形態において、NR<sup>8</sup><sub>2</sub>は、場合により、1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、モルホリン-4-イル、1-ピペリジニル、アゼチジン-2-オン-1-イル、ピロリジン-2-オン-1-イルまたはピペリド-2-オン-1-イルで置換されてもよい。一部の実施形態において、NR<sup>8</sup><sub>2</sub>は、 30

## 【0067】

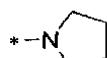
## 【化12】



または

## 【0068】

## 【化13】



40

でもよい。

## 【0069】

本発明の具体的な実施形態において、式(I)の化合物としては、表1に記載の化合物があげられる。

## 【0070】

【表1-1】

表1

実施例	名称	構造
1	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-5-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	(3aR, 5R, 6S, 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-オール	
3	(3aR, 5R, 6S, 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-オール	
4	(3aR, 5R, 6S, 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-オール	
5	(3aR, 5R, 6S, 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-オール	
6	(3aR, 5R, 6S, 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-オール	
7	(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-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-オール	
8	(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-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-オール	
9	(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-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-オール	
10	(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-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-オール	
11	(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7-フルオロ-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-オール	
12	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-5-(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	

【0071】

【表1-2】

実施例	名称	構造
13	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-(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	
14	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-(アリルアミノ)-5-(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	
15	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-アミノ-5-(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	
16	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-(アセチジン-1-イル)-5-(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	
17	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(フルオロメチル)-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	
18	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(フルオロメチル)-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	
19	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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-ジオール	
20	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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-ジオール	
21	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-(アリルアミノ)-5-(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-ジオール	
22	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-アミノ-5-(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-ジオール	
23	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-2-(プロパ-2-イノ-1-イルアミノ)-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	

【0072】

【表1-3】

実施例	名称	構造
24	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-(アゼチジン-1-イル)-5-(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-ジオール	
25	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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	
26	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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	(3aR, 5S, 6S, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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-オール	
28	(3aR, 5S, 6S, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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-オール	
29	(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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-ジオール	
30	(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-7-フルオロ-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-オール	
31	(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-5-(フルオロメチル)-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-オール	
32	(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-7-フルオロ-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-オール	
33	(3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-7-フルオロ-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-オール	

【0073】

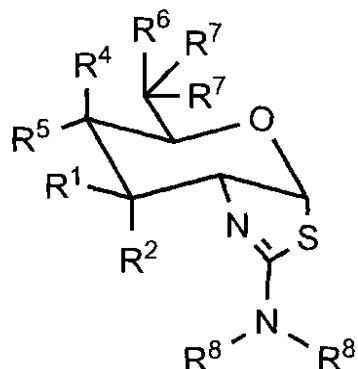
【表 1 - 4】

実施例	名称	構造
34	(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 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 - オール	
35	(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 2 - (ジメチルアミノ) - 7 - フルオロ - 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 - オール	
36	(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 7 - フルオロ - 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 - オール	
37	(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 7 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (イソブチルアミノ) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ[3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール	
38	(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR) - 5 - (ジフルオロメチル) - 7 - フルオロ - 2 - ((E) - 3 - フルオロ - 2 - メチルアリル) 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 - オール	
39	(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 5 - (フルオロメチル) - 2 - ((4 - ヒドロキシブ - 2 - イン - 1 - イル) 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, 5S, 6S, 7aR) - 2 - ((2, 2 - ジフルオロエトキシ) (メチル) アミノ) - 5 - (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 - オール	
41	(3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR) - 7 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - 5 - (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 - オール	
42	(3aR, 5R, 6S, 7S, 7aR) - 2 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - 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 - オール	

当業者により理解されるように、上記式(Ⅰ)は、代替的に、下記のように表されてもよい。

【 0 0 7 4 】

## 【化14】



10

本願明細書において使用するように、単数形の「a」、「and」および「the」には、文脈に格別の断りが明確にない限り、複数形の対象が含まれる。例えば、「化合物 (a compound)」は、1つ以上のこのような化合物を意味し、一方、「酵素 (the enzyme)」は、当業者に既知のように、特定の酵素および他のファミリーの一員ならびにその同等物を含む。

## 【0075】

本出願を通して、「化合物 (compound)」または「化合物 (compounds)」の用語は、本願明細書で議論されている化合物を意味し、その化合物の前駆体、および、アシル基で保護された誘導体を含むその化合物の誘導体、ならびに、その化合物、その前駆体およびその誘導体の薬学的に許容され得る塩を含むことを意図している。本発明は、化合物のプロドラッグ、化合物および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物、ならびに、化合物のプロドラッグおよび薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物をも含む。

20

## 【0076】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心を含んでもよい。したがって、ラセミ体およびラセミ混合物、一方のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーを生じ得る。分子の各種置換基の特性に応じて、さらなる不斉中心が存在してもよい。このような不斉中心は、それぞれ独立して、2つの光学異性体を生じ、混合物中の全ての潜在的な光学異性体およびジアステレオマー、ならびに、純粋もしくは部分的に精製された化合物は、本発明の範囲内に含まれることを意図する。特定の立体化学を規定しない、本願明細書に記載の化合物の任意の式、化学構造または名称は、上記の任意の全ての存在する異性体および、任意の割合のそれらの混合物を含むものと意味される。立体化学が規定される場合、本発明は、特定の異性体を純粋な形態で、または、任意の割合で他の異性体を含む混合物の部分として含むものと意味される。

30

## 【0077】

本願明細書に記載のように、いくつかの基は、場合により置換されてもよい。適切な置換基としては、H、アルキル (C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>)、アルケニル (C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>)、またはアルキニル (C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>) があげられ、それぞれの置換基は、場合により、O、S、P、N、F、Cl、Br、I または B から選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでもよく、それぞれの置換基は、さらに、例えば、=Oにより置換されてもよく、または場合により、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニルの形態により置換されてもよく、アルキル、アルケニルもしくはアルキニル部分にヘテロ原子を含むそれらの形態により置換されてもよい。他の適切な置換基としては、=O、=NR、ハロ、CN、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、OR、SR、NR<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、COOR および CONR<sub>2</sub> があげられ、R は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアルキニルである。置換された原子がCである場合、置換基は、上記で列挙した置換基に加えて、ハロ、OOCR、NROC<sub>2</sub> を含んでもよく、R は、H または前述の置換基である。

40

50

## 【0078】

例えば、上記式(I)において、C<sub>1-6</sub>のアシル、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシの基は、場合によりそれ各自独立して、1つ以上の置換基により置換されてもよい。一部の実施形態において、式(I)におけるC<sub>1-6</sub>のアシル、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシの基は、それぞれ、1つ以上の無機の置換基、ホスホリル、ハロ、=O、=NR<sup>9</sup>、ORで置換されてもよく、場合により1つ以上のP、N、O、S、N、F、Cl、Br、IまたはBを含むC<sub>1-6</sub>のアルキルもしくはC<sub>2-6</sub>のアルケニル、および、場合によりハロで置換されたC<sub>1-6</sub>のアルキルもしくはC<sub>2-6</sub>のアルケニル、CN、場合により置換されたカルボニル、NR<sup>9</sup><sub>2</sub>、C=NR<sup>9</sup>、場合により置換された炭素環もしくは複素環により置換されてもよい。R<sup>9</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>のアルキルまたはC<sub>3-6</sub>のシクロアルキルでもよい。他の実施形態において、C<sub>1-6</sub>のアシル、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルまたはC<sub>1-6</sub>のアルコキシの基は、それぞれ、場合により1から最大数までの、1つ以上のフルオロ、OHまたはメチルを有する置換基で置換されてもよい。他の実施形態では、式(I)において、場合により置換されたC<sub>1-6</sub>のアシル、C<sub>1-6</sub>のアルキル、C<sub>3-6</sub>のアルケニル、C<sub>3-6</sub>のアルキニルおよびC<sub>1-6</sub>のアルコキシの基は、それぞれ独立して、P、O、S、N、F、Cl、Br、IまたはBから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでもよい。

## 【0079】

20

「アルキル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、不飽和を含まず、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10の炭素原子等の、1から10の炭素原子を含み、分子の残りと単結合により結合している、直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。本願明細書において特に断らない限り、アルキル基は、場合により本願明細書に記載の1つ以上の置換基により置換されてもよい。本願明細書において特に断らない限り、置換は、アルキル基の任意の炭素に起こり得ると理解される。

## 【0080】

30

「アルケニル」は、炭素原子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、3、4、5、6、7、8、9または10の炭素原子等の、2から10の炭素原子を含み、分子の残りと単結合または二重結合により結合している、直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。本願明細書において特に断らない限り、アルケニル基は、場合により本願明細書に記載の1つ以上の置換基により置換されてもよい。本願明細書において特に断らない限り、置換は、アルケニル基の任意の炭素に起こり得ると理解される。

## 【0081】

「アルキニル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、少なくとも1つの三重結合を含み、例えば、2から10の炭素原子を含む、直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。本願明細書において特に断らない限り、アルケニル基は、場合により本願明細書に記載の1つ以上の置換基により置換されてもよい。

## 【0082】

40

「アリール」は、フェニル基、6つの炭素原子を含む芳香環を意味する。本願明細書において特に断らない限り、「アリール」の用語は、場合により、本願明細書に記載の1つ以上の置換基により置換されたアリール基を含むと意味される。

## 【0083】

「ヘテロアリール」は、例えば、N、O、Sの1つ以上のヘテロ原子を環に含む单一の芳香環基を意味し、例えば、5員または6員等の5~6員を含む。ヘテロアリール基としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,3,4-チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,3,5-トリアジン、

50

イミダゾールがあげられる。本願明細書において特に断らない限り、「ヘテロアリール」の用語は、場合により、本願明細書に記載の1つ以上の置換基により置換されたヘテロアリール基を含むと意味される。

【0084】

「アシル」は、式 - C ( O ) R<sub>a</sub> の基を意味し、R<sub>a</sub> は、本願明細書に記載の C<sub>1 - 1</sub><sub>0</sub> のアルキルまたは C<sub>3 - 1</sub><sub>5</sub> のシクロアルキルの基である。アルキルまたはシクロアルキルの基は、場合により本願明細書に記載のように置換されてもよい。

【0085】

「アルコキシ」は、式 - O R<sub>b</sub> の基を意味し、R<sub>b</sub> は、本願明細書に記載の C<sub>1 - 1</sub><sub>0</sub> のアルキル基である。アルキル基は、場合により本願明細書に記載のように置換されてもよい。

10

【0086】

「シクロアルキル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、例えば、3から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り結合している、安定な一価の単環式、二環式、三環式の炭化水素基を意味する。本願明細書において特に断らない限り、「シクロアルキル」の用語は、場合により、本願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と意味される。

【0087】

「ハロ」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、ヨード等を意味する。一部の実施形態において、適切なハロゲンとしては、フッ素または塩素があげられる。

20

【0088】

一部の実施形態において、式(I)で説明するように、2つのR<sup>8</sup>基は、それらが結合している窒素原子と連結して環を形成してもよい。これらの実施形態において、「環」は、3員から6員を有する安定な窒素含有単環性の基を意味し、飽和でも単不飽和でもよい。他の実施形態において、環は、C、HまたはN原子を含んでもよい。他の実施形態において、環は、例えば、OおよびSのヘテロ原子を含んでもよい。これらの実施形態において、環としては、例えば、1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル、1-ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、1-ピペリジニル、アゼチジン-2-オン-1-イル、ピロリジン-2-オン-1-イル、ピペリド-2-オン-1-イル、1,2-オキサゼチジン-2-イル、イソオキサゾリジン-2-イルおよび1,2-オキサジナン-2-イルがあげられる。これらの実施形態において、環は、場合により、本願明細書に記載のように置換されてもよい。

30

【0089】

「場合による(Optional)」または「場合により(Optionally)」は、続いて記載される状況の出来事が起こっても、起こらなくてもよいことを意味し、その記述は、前記出来事または状況が1回以上起こる例、および、起こらない例を含むことを意味する。例えば、「場合により置換されたアルキル」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を意味する。記述には、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が含まれる。前記アルキル基は、1回以上置換されてもよい。場合により置換されたアルキル基の例としては、制限されないが、例えば、メチル、エチル、プロピル等があげられ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル等のシクロアルキルがあげられる。場合により置換されたアルケニル基の例としては、例えば、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等があげられる。一部の実施形態において、場合により置換されたアルキルおよびアルケニル基としては、C<sub>1 - 6</sub> のアルキルまたはアルケニルがあげられる。

40

【0090】

治療的指標

50

本発明は、O-GlcNAcase酵素により、もしくは、O-GlcNAc修飾タンパク質レベルにより、直接的もしくは間接的に調節される状態、例えば、O-GlcNAc case酵素の阻害により、もしくは、O-GlcNAc修飾タンパク質レベルの上昇により利益を得る状態を処置する方法を提供する。このような状態としては、制限されないが、緑内障、総合失調症、アルツハイマー病等のタウオパシー、神経変性疾患、心臓血管疾患、炎症に関連する疾患、免疫抑制に関連する疾患およびがんがあげられる。1つ以上の本発明の化合物は、O-GlcNAcaseの欠乏もしくは過剰発現またはO-GlcNAcの蓄積もしくは欠乏に関連する疾患または障害、または、グリコシダーゼ阻害治療に応答する任意の疾患もしくは障害を処置するのに有用である。このような疾患および障害としては、制限されないが、緑内障、総合失調症、アルツハイマー病(AD)等の神経変性疾患またはがんがあげられる。このような疾患および障害は、酵素OGTにおける蓄積または欠乏に関連する疾患または障害を含んでもよい。O-GlcNAc残基により修飾されるタンパク質を発現する標的細胞を保護する方法または処置する方法も含まれる。修飾の異常調節の結果、疾患または病因となる。本願明細書において使用する「処置する」の用語は、処置、予防および改善を含む。

#### 【0091】

他の実施形態において、本発明は、獣医学的およびヒトの被験体等の動物の被験体における、タンパク質のO-GlcNAcの修飾レベルを向上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もしくは処置、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)の予防もしくは処置、神経防護作用の提供、心臓組織への損傷の予防、および炎症もしくは免疫抑制に関連する疾患の処置に有用であり得る。

#### 【0092】

他の実施形態において、本発明は、獣医学的およびヒトの被験体等の動物の被験体において、O-GlcNAcase酵素を選択的に阻害する方法を提供する。

#### 【0093】

他の実施形態において、本発明は、獣医学的およびヒトの被験体等の動物の被験体において、タウのポリペプチドのリン酸化を阻害する方法、または、NFTの形成を阻害する方法を提供する。したがって、本発明の化合物は、ADおよび他のタウオパシーを研究および処置するのに使用してもよい。

#### 【0094】

本発明の方法は、概ね、本発明の化合物、例えば、治療的有効量の式(I)の化合物を含む薬学的組成物を、それを必要とする被験体に投与することにより、または、細胞またはサンプルに接触させることにより達成される。より具体的には、それらは、O-GlcNAcタンパク質修飾の制御が関与する障害、または、本願明細書に記載の任意の状態の処置に有用である。当該疾患状態には、微小管関連タンパク質であるタウの異常な過剰リン酸化が病因に関与する、アルツハイマー病(AD)および関連する神経変性タウオパシーが含まれる。一部の実施形態において、化合物は、タウ上の上昇されたO-GlcNAcレベルを維持することにより、タウの過剰リン酸化を防止するのに使用されてもよい。これにより、治療的な利益がもたらされる。

#### 【0095】

有毒なタウ種の蓄積に関連する病因(例えば、アルツハイマー病および他のタウオパシー)を処置する化合物の有効性を、確立された細胞<sup>118-120</sup>および/または疾患のトランスジェニック動物モデル<sup>32, 33</sup>において、有害なタウ種の形成を防止する化合物の能力を試験することにより確認してもよい。

#### 【0096】

本発明の化合物で処置され得るタウオパシーとしては、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知機能障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS*c*i)、嗜銀性グレイン認知症、Blight病、大脳皮質基底核変性症(CBD)、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、ダウン症、家族性イギリス型認知症、家族性デンマー

10

20

30

40

50

ク型認知症、17番染色体に連鎖したパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症（F T D P - 17）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、グアドループパーキンソン症候群、ハレルフォルデン・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、筋強直性ジストロフィー、ニーマン・ピック病（C型）、淡蒼球・橋・黒質の変性、グアム・パーキンソン認知症複合、ピック病（P i D）、脳炎後パーキンソン症候群（P E P）、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病（C J D）、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（v C J D）、致死性家族性不眠およびクールー病を含む）、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上まひ（P S P）、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症および縁内障があげられる。

## 【0097】

10

1つ以上の本発明の化合物は、組織傷害もしくはストレス、細胞の刺激、または細胞分化の促進に関連する状態の処置にも有用である。このため、一部の実施形態において、本発明の化合物は、心臓組織におけるストレスに関する各種状態または医療処置において、治療的な利益を提供するのに使用されてもよい。各種状態または医療処置としては、制限されないが、虚血、出血、循環血液量減少性ショック、心筋梗塞、介入的心臓手技、心臓バイパス手術、線溶療法、血管形成またはステント留置があげられる。

## 【0098】

細胞ストレスに関連する病因（虚血、出血、循環血液量減少性ショック、心筋梗塞および他の心臓血管障害を含む）の処置における化合物の有効性を、確立された細胞ストレスアッセイ<sup>105</sup>、<sup>116</sup>、<sup>117</sup>における細胞損傷を阻止する化合物の能力、ならびに、虚血・再灌流<sup>70</sup>、<sup>114</sup>および外傷性出血<sup>72</sup>、<sup>112</sup>、<sup>115</sup>の動物モデルにおける組織傷害を阻止し、機能回復を促進する化合物の能力を試験することにより確認してもよい。

20

## 【0099】

O-GlcNAcase活性を選択的に阻害する化合物を、炎症に関連する疾患の処置に使用してもよい。炎症に関連する疾患としては、制限されないが、ぜんそく、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、アテローム性動脈硬化症、間質性肺疾患（ILD）、例えば、特発性肺線維症もしくは関節リウマチ関連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、多発性筋炎もしくは皮膚筋炎、全身性アナフィラキシーもしくは過敏性反応、薬物アレルギー、虫刺されアレルギー等の炎症性疾患またはアレルギー性疾患；関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、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、同種移植の拒絶反応もしくは移植片対宿主病を含む移植片拒絶反応等の自己免疫疾患；クローン病および潰瘍性大腸炎等の炎症性大腸疾患；脊椎関節症；強皮症；乾癬（T細胞媒介性の乾癬を含む）、ならびに、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんましん等の炎症性皮膚疾患；血管炎（壊死性、皮膚性および過敏性血管炎を含む）；好酸球性筋炎（eosinophilic myotis）、好酸球性筋膜炎ならびにがんがあげられる。

30

## 【0100】

さらに、タンパク質のO-GlcNAc修飾レベルに影響を与える化合物を、免疫抑制を引き起こす、化学療法、放射線治療、上昇した創傷治癒およびやけどの処置、自己免疫疾患の治療もしくは他の薬物治療（例えば、コルチコステロイド療法）、または自己免疫疾患および移植片/移植拒絶反応の処置に使用される従来の薬物の組み合わせを受けている個体等における免疫抑制、または、受容体機能の先天的欠損もしくは他の原因による免疫抑制に関連する疾患の処置に使用してもよい。

40

## 【0101】

1つ以上の本発明の化合物は、神経変性疾患の処置に有用であり得る。神経変性疾患としては、ハンチントン病およびパーキンソン病があげられる。処置され得る他の状態は、タンパク質の翻訳後O-GlcNAc修飾のレベルにより誘発されるか、影響を受けるか、または、任意の他の様式で関連する状態である。1つ以上の本発明の化合物は、このよ

50

うな状態、特に、制限されないが、タンパク質上の O - G l c N A c レベルに関連することが確立されている下記の状態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、特に、制限されないが、心臓、肺、肝臓、腎臓および脾臓の移植（例えば、腎同種移植および肺同種移植）等の固形臓器移植拒絶反応；がん、特に、制限されないが、乳房、肺、前立腺、脾臓、結腸、直腸、膀胱、腎臓、卵巣のがん、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、疼痛、線維筋痛、脳卒中、例えば、脳卒中後の神経防護作用。

【 0 1 0 2 】

薬学的組成物および獣医学的組成物、用量ならびに投与

本発明の化合物または本発明の使用のための化合物を含む薬学的組成物は、本発明の範囲内であると意図する。一部の実施形態において、有効量の式（I）の化合物を含む薬学的組成物を提供する。

10

【 0 1 0 3 】

式（I）の化合物およびその薬学的に許容され得る塩、そのエナンチオマー、その溶媒和物およびその誘導体は、ヒトを含む動物における薬理学的な活性を有するため有用である。一部の実施形態において、1つ以上の本発明の化合物は、被験体に投与した際に、血漿において安定的である。

【 0 1 0 4 】

一部の実施形態において、本発明の化合物または本発明の使用のための化合物は、任意の他の活性薬剤または薬学的組成物と組み合わせて提供されてもよい。このような組み合わせ治療は、O - G l c N A c a s e 活性を調節するのに、例えば、神経変性疾患、炎症性疾患、心臓血管疾患もしくは免疫調節疾患または本願明細書に記載の任意の状態を処置するのに有用である。一部の実施形態において、本発明の化合物または本発明の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有用な1つ以上の薬剤と組み合わせて提供されてもよい。このような薬剤としては、制限されないが、例えば、

20

- ・アリセプト（登録商標）（ドネペジル）、エクセロン（登録商標）（リバスチグミン）、ラザジン（登録商標）（ラザジン E R（登録商標）、レミニール（登録商標）、ニバリン（登録商標）、ガランタミン）、コグネックス（登録商標）（タクリン）、ディメボン、フペルジン A、フェンセリン、デビオ - 9 9 0 2 S R ( Z T - 1 S R )、ザナペジル ( T A K 0 1 4 7 )、ガンスチグミン、N P 7 5 5 7 等のアセチルコリンエステラーゼインヒビター ( A C h E I s ) ；

30

- ・ナメンダ（登録商標）（アクスラ（登録商標）、アカチノール（登録商標）、エビクサ（登録商標）、メマンチン）、ディメボン、S G S - 7 4 2 、ネラメキサン、デビオ - 9 9 0 2 S R ( Z T - 1 S R ) 等のN M D A 受容体拮抗薬；

- ・フルリザン<sup>T M</sup>（タレンフルルビル、M P C - 7 8 6 9 、R - フルルビプロフェン）、L Y 4 5 0 1 3 9 、M K 0 7 5 2 、E 2 1 0 1 、B M S - 2 8 9 9 4 8 、B M S - 2 9 9 8 9 7 、B M S - 4 3 3 7 9 6 、L Y - 4 1 1 5 7 5 、G S I - 1 3 6 等の - セクレターゼインヒビターおよび / または調節剤；

- ・A T G - Z 1 、C T S - 2 1 1 6 6 等の - セクレターゼインヒビター；
- ・N G X 2 6 7 等の - セクレターゼアクチベーター；

40

- ・アルツヘメド<sup>T M</sup>（3 A P S 、トラミプロセート、3 - アミノ - 1 - プロパンスルホン酸）、A L - 1 0 8 、A L - 2 0 8 、A Z D - 1 0 3 、P B T 2 、セレアクト、O N O - 2 5 0 6 P O 、P P I - 5 5 8 等のアミロイド - - 凝集および / または線維化インヒビター；

- ・メチレンブルー等のタウ凝集インヒビター；
- ・A L - 1 0 8 、A L - 2 0 8 、パクリタキセル等の微小管安定化剤；
- ・T T P 4 8 8 等のR A G E インヒビター；

- ・キサリプロデン、レコゾタン等の5 - H T 1 a 受容体拮抗薬；
- ・P R X - 0 3 4 1 0 等の5 - H T 4 受容体拮抗薬；
- ・S R N - 0 0 3 - 5 5 6 、アムフリンダミド、L i C 1 、A Z D 1 0 8 0 、N P 0 3 1

50

112、SAR-502250等のキナーゼインヒビター；

・バピヌズマブ(AAB-001)、LY2062430、RN1219、ACU-5A  
5等のヒト化モノクローナル抗A抗体；

・AN-1792、ACC-001等のアミロイドワクチン；

・セレブロリジン、AL-108、AL-208、フェルジンA等の神経保護薬；

・MEM-1003等のL型カルシウムチャネル拮抗薬；

・AZD3480、GTS-21等のニコチン受容体拮抗薬；

・MEM-3454、ネフィラセタム等のニコチン受容体作動薬；

・アバンディア(登録商標)(ロシグリタゾン)等のペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)作動薬；

・MK-0952等のホスホジエステラーゼIV(PDE4)インヒビター；

・エストロゲン(プレマリン)等のホルモン補充療法；

・NS2330、ラサギリン(アジレクト(登録商標))、TVP-1012等のモノアミンオキシダーゼ(MAO)インヒビター；

・アンパレックス(CX-516)等のAMP A受容体調節剤；

・CERE-110(AAV-NGF)、T-588、T-817MA等の神経成長因子またはNGF増強剤；

・リュープロリド(VP-4896)等の脳下垂体による黄体形成ホルモン(LH)の放出を予防する薬剤；

・AC-3933、NGD-97-1、CP-457920等のGABA受容体調節剤；

・SB-737552(S-8510)、AC-3933等のベンゾジアゼピン受容体逆作動薬；

・T-588、T-817MA等のノルアドレナリン放出剤

があげられる。

#### 【0105】

本発明の化合物または本発明の使用のための化合物と、アルツハイマー病用薬との組み合わせは、本願明細書に記載した例示のものには制限されず、アルツハイマー病の処置に有用な任意の薬剤との組み合わせがあげられる。本発明の化合物または本発明の使用のための化合物と、他のアルツハイマー病用薬との組み合わせを、別々にまたは組み合わせて投与してもよい。一方の薬剤を、他方の薬剤の投与の前に、同時に、または後に投与してもよい。

#### 【0106】

他の実施形態において、化合物を、被験体に投与した後に化合物を放出する、「プロドラッグ」または保護された形態として供給してもよい。例えば、化合物は、血流等の体液における加水分解により分離され、これにより活性な化合物を放出する保護基、または、体液において酸化され、もしくは還元されて化合物を放出する保護基を有してもよい。したがって、「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、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に変換され得る化合物を示すものと意味される。したがって、「プロドラッグ」の用語は、本発明の化合物の、薬学的に許容され得る代謝前駆体を意味する。プロドラッグは、それを必要とする被験体に投与する際には不活性でもよいが、in vivoにおいて、本発明の活性な化合物に変換される。プロドラッグは、例えば、通常、血液における加水分解によりin vivoで急速に変換されて、本発明の親化合物を産生する。プロドラッグ化合物は、多くの場合、被験体における溶解性、組織適合性または、遅延放出の利点を提示する。

#### 【0107】

「プロドラッグ」の用語は、このようなプロドラッグが被験体に投与される際に、in vivoにおいて本発明の活性な化合物を放出する、共有結合された任意のキャリアを含むものとも意味される。本発明の化合物のプロドラッグは、所定の操作またはin vivoのいずれかにおいて修飾が切断されて、本発明の親化合物となるような方法で、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されてもよい。プロドラッグは

10

20

30

40

50

、本発明の化合物のプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与される際に、切断されて、それぞれ、遊離のヒドロキシ基、遊離のアミノ基または遊離のメルカプト基を形成する、ヒドロキシ基、アミノ基またはメルカプト基が任意の基に結合した本発明の化合物を含む。プロドラッグには、制限されないが、例えば、1つ以上の本発明の化合物における、アルコールの酢酸塩、ギ酸塩および安息香酸塩の誘導体、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の誘導体等があげられる。

【0108】

プロドラッグの考察は、

【0109】

【化15】

10

“Smith and Williams’ Introduction to the Principles of Drug Design,” H.J. Smith, Wright, Second Edition, London (1988); Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam); The Practice of

【0110】

【化16】

Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996); A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); Higuchi, T., et al., “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S. Symposium Series, Vol. 14;または Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987,

20

において見ることができ、全てを本願明細書に参照により完全に取り込む。

【0111】

1つ以上の本発明の化合物の適切なプロドラッグの形態は、式(I)で説明したように、1つ以上のR<sup>3</sup>が、(CO)Rであり、Rが、場合により置換されたアルキル、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を含む。これらの場合において、in vivoにおいて(例えば、体液において)、エステル基が加水分解されて、R<sup>3</sup>がそれぞれHである活性な化合物が放出され得る。本発明の好ましいプロドラッグの実施形態としては、1つ以上のR<sup>3</sup>がC(O)CH<sub>3</sub>である式(I)の化合物があげられる。

30

【0112】

本発明の化合物または本発明の使用のための化合物は、例えば、ヒト、ウシ、ヒツジ等の哺乳動物等の被験体に投与するための適切な形態において、リポソーム、アジュvantもしくは任意の薬学的に許容され得るキャリア、希釈液、賦形剤の存在下で、単独または他の化合物と組み合わせて提供され得る。必要に応じて、本発明の化合物による処置に、本願明細書に記載した治療的指標におけるより伝統的な治療法および既存の治療法を組み合わせてもよい。本発明の化合物は、長期間または断続的に提供されてもよい。「長期間の」投与は、初期の治療効果(活性)を長期間維持するような、急性様式とは対照的な持続性様式での化合物の投与を意味する。「断続的な」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。本願明細書において使用される「投与」、「投与可能」または「投与する」の用語は、処置を必要とする被験体に本発明の化合物を供給するものと意味されると、理解されるべきである。

40

【0113】

「薬学的に許容され得るキャリア、希釈液または賦形剤」としては、制限されないが、例えば、米国の食品医薬品局または他の政府機関により、ヒトまたは獣医学的に使用可能

50

であると承認されている任意の、アジュバント、キャリア、賦形剤、流動促進剤、甘味料、希釈液、保存剤、染料／着色剤、調味料、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定化剤、等張剤、溶媒、乳化剤があげられる。

【0114】

本発明の化合物を、薬学的に許容され得る塩の形態で投与してもよい。このような場合、本発明の薬学的組成物は、そのような化合物の塩を含んでもよく、好ましくは、当該分野において既知の生理学的に許容され得る塩を含んでもよい。一部の実施形態において、本願明細書に使用される「薬学的に許容され得る塩」の用語は、その塩の形態において使用される式Iの化合物を含む活性成分を意味する。具体的には、塩の形態により、遊離形態の活性成分または先に開示された他の塩の形態と比較して、改善された薬物動態特性が活性成分に与えられる。

10

【0115】

「薬学的に許容され得る塩」としては、酸付加塩および塩基付加塩の両方があげられる。「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、生物学的にまたは他の意味で望ましくないものではなく、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、および、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、桂皮酸、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、サリチル酸等の有機酸により形成される、それらの塩を意味する。

【0116】

20

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」は、生物学的にまたは他の意味で望ましくないものではなく、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、遊離酸に無機塩基または有機塩基を付加することにより調製される。無機塩基由来の塩としては、制限されないが、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、アルミニウムの塩等があげられる。好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムの塩である。有機塩基由来の塩としては、制限されないが、一級アミン、二級アミンおよび三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび、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、ジシクロヘキシルアミン、リジン、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、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルコサミン、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、ポリアミン樹脂等の塩基性イオン交換樹脂の塩があげられる。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、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

30

【0117】

したがって、「薬学的に許容され得る塩」の用語は、制限されないが、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、重炭酸塩、マレイン酸塩、重硫酸塩、マンデル酸塩、酸性酒石酸塩、メシル酸塩、ホウ酸塩、臭化メチル、臭化物、亜硝酸メチル、エデト酸カルシウム、硫酸メチル、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、パモ酸塩（エンボン酸塩）、エストル酸塩、パルミチン酸塩、エシル酸塩、パントテン酸塩、フマル酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、グルセプト酸塩、ポリガラクトン酸塩、グルコン酸塩、サリチル酸塩、グルテーム、ステアリン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、硫酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、塩基性酢酸塩、ヒドラバミン（hydroxydiamine）、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフトアート、テオクル酸塩、ヨウ化物、トシリ酸塩、イソチオネート、トリエチオダイド、乳酸塩、パノアート、吉草酸塩等の全ての許容され得る塩を含む。

40

50

## 【0118】

本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩を、溶解性もしくは加水分解特性の修飾についての投薬物として使用し得るし、または、徐放処方物もしくはプロドラッグ処方物として使用し得る。また、本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩は、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、亜鉛等のカチオンから形成される塩、および、アンモニア、エチレンジアミン、N-メチル-グルタミン、リジン、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等の塩基から形成される塩を含んでもよい。

10

## 【0119】

薬学的な処方物は、通常、注射、吸入、局所投与、洗浄液または、選択される処置に適した他の様式による調製物の投与様式について許容され得る、1つ以上のキャリアを含むであろう。適切なキャリアは、このような投与様式で使用することが、当該分野において既知のキャリアである。

## 【0120】

適切な薬学的組成物を、当該分野において既知の手法ならびに、当業者により決定されるそれらの投与様式および投与量により処方してもよい。非経口投与において、化合物を、滅菌水もしくは食塩水、または、ビタミンK等の非水溶性化合物の投与に使用される薬学的に許容され得るビヒクリルに溶解してもよい。腸内投与において、化合物を、錠剤、カプセルまたは液体形状に溶解されたもので投与してもよい。錠剤またはカプセルは、腸溶性のコーティングがされてもよいし、徐放性処方物でもよい。多くの適切な処方物が知られており、放出する化合物をカプセル化するポリマー性もしくはタンパク質性の微小粒子、軟膏、ゲル、ヒドロゲルまたは、化合物を局所的もしくは局部的に投与するのに使用し得る溶液があげられる。徐放性パッチまたはインプラントを、長期間に亘る放出を提供するのに採用してもよい。当業者に既知の多くの手法が、Remington: the Science & Practice of Pharmacy by Alfonso Gennaro, 20<sup>th</sup> ed., Williams & Wilkins, (2000)に記載されている。非経口投与の処方物は、例えば、賦形剤、ポリエチレンリコール等のポリアルキレングリコール、植物由来のオイルまたは水素化ナフタレンを含んでもよい。生体適合性で生分解性のラクチドポリマー、ラクチド/グリコリドコポリマーまたはポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーを、化合物の放出制御に使用してもよい。調節性化合物のための他の潜在的に有用な非経口の送達システムとしては、エチレン-ビニル酢酸コポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み型の注入システムおよびリポソームがあげられる。吸入のための処方物は、例えば、ラクトース等の賦形剤を含んでもよいし、例えば、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリコール酸塩、デオキシコール酸塩を含む水性溶液でもよいし、点鼻薬の形態での投与のための油性溶液でもよいし、ゲルとしてでもよい。

20

## 【0121】

本発明の化合物または薬学的組成物を、経口または、例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、嚢内への注射もしくは注入、皮下注射、経皮経路もしくは経粘膜経路の非経口により投与してもよい。一部の実施形態において、本発明の、または本発明の使用のための化合物または薬学的組成物を、インプラント、移植片、人工器官、ステント等の医療デバイスまたは医療器具の手法により投与してもよい。インプラントは、このような化合物または組成物を含んで放出することを意図して設計されてもよい。例としては、所定の期間に亘って化合物を放出するのに適合したポリマー性の材料で作製されたインプラントがあげられるであろう。化合物を、単独で、または薬学的に許容され得るキャリアとの混合物として投与してもよいし、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の固形処方物、シロップ剤、注射剤等の液体処方物、注射剤、点滴剤、坐剤、ペッサリとして投与してもよい。一部の実施形態において、本発明の、または本発明の使用のための化合物または薬学的組成

30

40

50

物を、吸入スプレー、鼻、膣、直腸、舌下もしくは局所経路で投与してもよく、各投与経路に適した従来の無毒な薬学的に許容され得るキャリア、アジュバントおよびビヒクリルを含む適切な投与単位の処方物として、単独でまたは共に処方してもよい。

【0122】

本発明の化合物を、マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコおよびサルを含む動物の処置に使用してもよい。ただし、本発明の化合物を、鳥類種（例えば、ニワトリ）等の他の生物に使用することもできる。1つ以上の本発明の化合物は、ヒトに使用するのにも有効でよい。「被験体」または本願明細書において代替的に言及される「患者」の用語は、処置、観察または実験の対象である、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している。ただし、1つ以上の本発明の化合物、方法および薬学的組成物を、動物の処置に使用してもよい。このため、本願明細書において使用されるように、「被験体」は、ヒト、非ヒトの霊長類、ラット、マウス、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ等でもよい。被験体は、O-GlcNAcase活性の調節を要求する状態を有する疑いのあるもの、またはそのリスクを有するものでもよい。

10

【0123】

本発明の化合物の「有効量」としては、治療的に有効な量または予防的に有効な量があげられる。「治療的に有効な量」は、O-GlcNAcase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願明細書に記載の任意の状態等の、所望の治療結果を達成するのに必要な投薬量および期間において、有効な量を意味する。化合物の治療的に有効な量は、個体の疾患の状態、年齢、性別および体重ならびに、個体における所望の応答を生じさせる化合物の能力等の要因に基づいて変化し得る。投与レジメンを調整して、最適な治療応答を提供してもよい。治療的に有効な量は、治療的に有利な効果が、化合物の任意の毒性作用または有毒作用を上回る量でもある。「予防的に有効な量」は、O-GlcNAcase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願明細書に記載の任意の状態等の、所望の予防結果を達成するのに必要な投薬量および期間において、有効な量を意味する。一般に、予防的な投与は、疾患前または疾患の初期段階の被験体に使用され、予防的に有効な量は治療的に有効な量より少なくてよい。化合物の治療的に有効な量または予防的に有効な量の適切な範囲は、0.1nM～0.1M、0.1nM～0.05M、0.05nM～15μMまたは0.01nM～10μMの任意の整数であり得る。

20

【0124】

他の実施形態では、O-GlcNAcase活性の調節を必要とする状態の処置または予防において、適切な投与量レベルは、一般に、被験体の体重1kg・1日あたり約0.01から500mgであり、1回または複数回で投与し得る。一部の実施形態において、投与量レベルは、1日あたり約0.1から約250mg/kgであろう。任意の特定の患者に対する具体的な用量のレベルおよび投与頻度は、変化されてもよく、使用される具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用期間、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与様式および期間、排出率、薬物の組み合わせ、特定の状態の重症度ならびに患者が受けている治療を含む各種の要因によるであろうことが理解されるであろう。

30

【0125】

投与量の値を、軽減すべき状態の重症度により変更してもよいことに留意すべきである。任意の特定の被験体に対して、具体的な投与レジメンを、個体の必要性および組成物を投与するかまたは投与を監督する人物のプロとしての判断に基づいて、経時的に調節してもよい。本願明細書で説明するように、投与量範囲は、単なる例示であり、医師により選択され得る投与量範囲を制限するものではない。組成物における活性な化合物の量を、被験体の疾患の状態、年齢、性別および体重等の要因に基づいて、変更してもよい。投与レジメンを調整して、最適な治療応答を提供してもよい。例えば、単一のボーラスを投与してもよいし、複数に分割した用量を経時的に投与してもよいし、治療状況の緊急性が示されるのに比例して、投与量を増減してもよい。投与の容易性および投与量の均一性のため

40

50

、投与単位形態において非経口の組成物を処方するのが有効であり得る。一般に、本発明の化合物を、実質的な毒性を起こすことなく使用すべきであり、本願明細書に記載のように、1つ以上の化合物は、治療的な使用についての適切な安全性プロフィールを示す。本発明の化合物の毒性を、例えば、培養細胞または実験動物において試験すること、および、治療指数、すなわち、LD<sub>50</sub>（集団の50%の致死量）とLD<sub>100</sub>（集団の100%の致死量）との間の割合を決定することによる、標準的な手法を使用して決定し得る。しかしながら、重度の疾患状態等の一部の状況において、実質的に過剰量の組成物の投与が必要な場合もある。

#### 【0126】

一般式（I）の化合物において、原子は、天然の同位体存在度を示してもよいし、1つ以上の原子を、同一の原子番号を有するが、天然において優先的に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する、特定の同位体で人工的に濃縮してもよい。本発明は、一般式（I）の化合物の全ての適切な同位体変化を含むものと意味される。例えば、異なる同位体は、プロチウム（<sup>1</sup>H）、重水素（<sup>2</sup>H）およびトリチウム（<sup>3</sup>H）を含む水素（H）を形成する。プロチウムは、天然に見出される優先的な水素同位体である。重水素の濃縮は、in vivoにおける半減期の上昇または要求投与量の低下等のいくつかの治療的な利点を提供し得るし、生物学的なサンプルの特徴付けのための標準として有用な化合物を提供し得る。一般式（I）の同位体濃縮された化合物を、当業者に周知の従来の手法により、または、適切な同位体濃縮された試薬および/または中間体を使用する、本願明細書のスキームおよび実施例に記載のものと同様のプロセスにより、過度の実験をすることなく調製し得る。

#### 【0127】

##### 他の使用およびアッセイ

式（I）の化合物を、グリコシダーゼ酵素の活性、好ましくはO-GlcNAcase酵素の活性を調節する化合物についてのスクリーニングアッセイに使用してもよい。モデル基質からO-GlcNAcのO-GlcNAcase依存性切断を阻害する試験化合物の能力を、本願明細書に記載の、または、当業者に既知の、任意のアッセイを使用して測定してもよい。例えば、当該分野において既知の蛍光アッセイまたはUVベースアッセイを、使用してもよい。「試験化合物」は、任意の、天然に存在する化学物質または人工的に生成された化学物質である。試験化合物としては、制限されないが、ペプチド、ポリペプチド、合成有機分子、天然に存在する有機分子および核酸分子があげられる。試験化合物は、式（I）の化合物等の既知の化合物と「競合」し得、これは、例えば、O-GlcNAcのO-GlcNAcase依存性切断の阻害に干渉すること、または、式（I）の化合物により誘導される任意の生物学的応答に干渉することによる。

#### 【0128】

式（I）の化合物または他の標準化合物と比較した場合、試験化合物は、概ね、10%から200%、または500%を超える任意の値の調節を示し得る。例えば、試験化合物は、少なくとも10%から200%の任意の正の整数もしくは負の整数の調節、または、少なくとも30%から150%の任意の正の整数もしくは負の整数の調節、または、少なくとも60%から100%の任意の正の整数もしくは負の整数の調節を示してもよい。負の調節剤である化合物は、一般に、既知の化合物と比較して調節を低下させるであろう。一方、正の調節剤である化合物は、一般に、既知の化合物と比較して調節を上昇させるであろう。

#### 【0129】

一般に、天然産物または合成（もしくは半合成）抽出物の大型ライプラリ、または、当該分野において既知の方法に基づく化合物ライプラリから、試験化合物を同定する。創薬および医薬品開発の分野の当業者は、試験抽出物または試験化合物の正確な供給源が、本発明の方法について重要でないことを理解するであろう。したがって、事実上あらゆる数の化学抽出物または化合物を、本願明細書に記載した典型的な方法を使用して、スクリーニングし得る。このような抽出物または化合物としては、制限されないが、例えば、植物

10

20

30

40

50

、真菌類、原核生物もしく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物があげられる。さらに、制限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を含む化学化合物の任意の数を、ランダムにまたは方向的に合成（例えば、半合成もしくは全合成）するために、多くの方法が利用できる。市販の合成化合物ライブラリを、利用できる。または、市販の細菌、真菌類、植物および動物の抽出物の形態における天然化合物のライブラリを、Biotechs (Sussex, UK)、Xenova (Slough, UK)、Harbor Branch Oceanographic Institute (Ft. Pierce, FL, USA) および PharmaMar、MA、USAを含む多くの供給源から利用できる。さらに、天然ライブラリおよび合成ライブラリを、必要に応じて、例えば、標準的抽出および分別法による当該分野において既知の方法に基づいて、生産してもよい。さらに、必要に応じて、任意のライブラリまたは化合物を、標準的な化学的、物理的または生化学的方法を使用して、容易に修飾する。

#### 【0130】

粗製抽出物が、式（I）の化合物により誘導されるO-GlcNAcのO-GlcNAcase依存性切断の阻害を調節すること、または、式（I）の化合物により誘導される任意の生物学的応答を調節することが見出された場合、見られた効果に関与する化学成分を単離するために、陽性リード抽出物の更なる分画が必要である。このため、抽出、分画および精製プロセスのゴールは、O-GlcNAc caseの阻害活性を有する粗製抽出物中の化学実体の、注意深い特徴付けおよび同定である。化合物の混合物中の活性を検出するための、本願明細書に記載のものと同様のアッセイを使用して、活性な化合物を精製し、その誘導体を試験し得る。このような異質性抽出物の分画方法および精製方法は、当該分野において既知である。必要に応じて、処置に有用な薬剤であることが示された化合物を、当該分野において既知の方法に基づいて、化学的に修飾する。治療上、予防上、診断上またはその他の価値があると同定された化合物を、その後、当該分野において既知で、本願明細書に記載の適切な動物モデルを使用して分析してもよい。

#### 【0131】

一部の実施形態において、1つ以上の化合物は、O-GlcNAc caseの欠乏、O-GlcNAc caseの過剰発現、O-GlcNAcの蓄積、O-GlcNAcの欠乏に関連する疾患または障害を研究するための、および、O-GlcNAc caseの欠乏もしくは過剰発現またはO-GlcNAcの蓄積もしくは欠乏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。このような疾患および障害としては、アルツハイマー病を含む神経変性疾患およびがんがあげられる。

#### 【0132】

本発明の各種他の実施形態および実施例を、本願明細書に記載している。これらの実施形態および実施例は、例示であって、本発明の範囲を限定するように解釈されない。

#### 【実施例】

#### 【0133】

下記の実施例は、本発明の実施形態を説明することを意図しており、限定的に解釈することを意図していない。

#### 【0134】

##### 略語

A B C N	= 1, 1' - アゾビス (シクロヘキサン - カルボニトリル)
A c C l	= 塩化アセチル
A c O H	= 酢酸
B C l <sub>3</sub>	= 三塩化ホウ素
B n B r	= 臭化ベンジル
B o c <sub>2</sub> O	=ジ - tert - プチルジ炭酸塩
B z C l	= 塩化ベンゾイル
D A S T	= 三フッ化ジエチルアミノ硫黄

10

20

30

40

50

D C M	= ジクロロメタン	
D I P E A	= ディイソプロピルエチルアミン	
D M A P	= 4 - ジメチルアミノピリジン	
D M F	= N , N - ジメチルホルムアミド	
D M P	= デス・マーチン・ペルヨージナン	
E t <sub>3</sub> N	= トリエチルアミン	
E t <sub>2</sub> O	= ジエチルエーテル	
T B D M S C 1	= 塩化 t e r t - ブチルジメチルシリル	
T B A F	= フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム	
T F A	= 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸	10
T H F	= テトラヒドロフラン	
t h i o - C D I	= 1 , 1 ' - チオカルボニルジイミダゾール。	

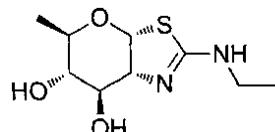
## 【0135】

## 実施例 1

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

## 【0136】

## 【化17】



10

20

( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( エチルアミノ ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 , 7 - ジオール ( 35.0 g, 141 mmol ) についての、 15 に冷却した D M F ( 300 mL ) の懸濁液に、 D I P E A ( 6.0 mL ) 、 B o c<sub>2</sub> O ( 61.5 g, 282 mmol ) および M e O H ( 6.0 mL ) を添加した。混合液を、室温で 16 時間攪拌し、ついで、 M e O H ( 50 mL ) を添加した。反応混合液を、約 35 で、減圧下において濃縮した。残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ ( E t O A c / ヘキサン 1 : 1 、ついで、 M e O H / D C M 1 : 5 ) により、シリカゲル上で精製した。その後、 E t O A c / ヘキサンから再結晶化により、 t e r t - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - イル ) ( エチル ) カルバメートを、白色の固体として得た ( 31.5 g 、収率 64 % )。

30

## 【0137】

## 【化18】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C D C l<sub>3</sub>) δ 6.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.23-4.22 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 3H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.17-3.16 (m, 1H, OH), 1.53 (s, 9H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

40

上記物質 ( 5.0 g, 14.4 mmol ) についての D M F ( 25 mL ) の溶液に、イミダゾール ( 1.57 g, 23.1 mmol ) および T B D M S C 1 ( 2.82 g, 18.7 mmol ) を添加した。室温で 30 時間攪拌した反応混合液を、 E t O A c ( 100 mL ) で希釈した。有機物を、飽和 N H<sub>4</sub> C l 、ブラインで洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ ( E t O A c / ヘキサン 1 : 1 ) により、シリカゲル上で精製し、 t e r t - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) メチル ) -

50

6, 7 - ジヒドロキシ - 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) カルバメートを、白色の固体として得た (5.08 g、76%)。

【0138】

【化19】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.65-3.62 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

10

上記物質 (1.15 g、2.5 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.092 g、0.25 mmol) についての DMF (25 mL) の 0 の溶液に、NaH (60%、0.3 g、7.5 mmol) を添加し、その後、塩化 p - メトキシベンジル (1.02 mL、7.5 mmol) を添加した。ついで、反応混合液を、室温で 6 時間攪拌し、Et<sub>2</sub>O (50 mL) で希釈し、水 (5 mL) でクエンチした。さらに、エーテル層を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。2つの産物の混合物、tert - ブチル ((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 6 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 7 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - 5 - ((4 - メトキシフェノキシ) 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) カルバメートおよびtert - ブチル ((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 6, 7 - ビス ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - 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) カルバメートを、<sup>1</sup>H NMR に示すように、それぞれ、1 : 2 の割合で単離した (1.6 g、66%)。

【0139】

上記混合物 (1.58 g、2.26 mmol) についての THF (15 mL) の溶液に、1M TBAF 溶液 (4.0 mL、4 mmol) を、0 で添加した。ついで、混合液を、室温で 2 時間攪拌し、EtOAc (50 mL) で希釈した。有機層を飽和 NH<sub>4</sub>Cl で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。粗製残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン 1 : 2) により、シリカゲル上で精製し、tert - ブチルエチル ((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 6, 7 - ビス ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - 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) カルバメートを、粘着性の固体として得た (0.75 g、56%)。

【0140】

【化20】

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30 (d, *J* = 8.6, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.6, 2H), 6.88-6.80 (m, 4H), 6.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.37-4.34 (ddd, *J* = 6.8, 3.6, 1.28 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11.2, 1H), 4.24-4.23 (dd, *J* = 1.8, 1.76 Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.59-3.56 (dt, *J* = 9.0, 1.44 Hz, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.41-3.37 (ddd, *J* = 8.5, 5.3, 2.8 Hz, 1H), 1.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.18 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

40

トリフェニルホスフィン (0.179 g、0.68 mmol) についての乾燥トルエン (5 mL) の溶液に、ヨウ素 (0.145 g、0.57 mmol)、ピリジン (0.1 mL、1.2 mmol) および、トルエン (3 mL) に予め溶解させた上記物質 (0.21

50

0 g、0.357 mmol)の溶液を添加した。反応混合液を、65で3.5時間攪拌した。不溶性の黄色の物質をろ過して除去し、EtOAc(50mL)で希釈したろ液を、1N HCl(20mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(20mL)およびブラインで洗浄した。EtOAc層を分取し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗製産物とした。粗製産物を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 3:7)により、シリカゲル上で精製し、tert-ブチルエチル((3aR,5S,6S,7R,7aR)-5-(ヨードメチル)-6,7-ビス((4-メトキシベンジル)オキシ)-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)カルバメートを、白色の固体物として得た(0.23g、92.4%)。

【0141】

10

【化21】

<sup>1</sup>H

NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4, 2H), 6.89-6.82 (m, 4H), 6.07 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), 4.19 (t, *J* = 2.64 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.50-3.48 (dd, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.10 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

20

上記物質(0.120g、0.172 mmol)およびEt<sub>3</sub>N(0.1mL)についてのエタノール(4mL)の溶液に、Pd/C(10%Wt、0.060g)を添加した。混合液を、50psi、室温で24時間水素化した。ろ過により触媒を除去し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、3:7のEtOAc/ヘキサンで溶出して、tert-ブチル((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6,7-ビス((4-メトキシベンジル)オキシ)-5-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)カルバメートを、白色の固体物として得た(0.077g、78.4%)。

【0142】

【化22】

30

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (d, *J* = 6.8, 2H), 7.17 (d, *J* = 6.8, 2H), 6.87-6.81 (m, 4H), 6.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H).

上記物質(0.075g、0.131 mmol)を、30%TFA/DCM溶液(10mL)に溶解し、室温で2.5時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、Et<sub>2</sub>O(20mL)と共に蒸発させた。残渣に2M NH<sub>3</sub>/MeOH溶液(3mL)を添加し、減圧下で濃縮した。得られた産物を、DCMにおける5%MeOHおよび94:4:2のDCM-MeOH-NH<sub>4</sub>OH(28%水溶液)で溶出する、フラッシュ・カラムクロマトグラフィにより、シリカゲル上で精製し、(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-5-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、白色の固体物として得た(0.021g、68.7%)。

40

【0143】

## 【化23】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 7.04 Hz, 1H), 3.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.44-3.38 (ddd, *J* = 14.6, 7.28, 2.08 Hz, 2H), 3.25-3.20 (dd, *J* = 7.7, 1.12 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 160.40, 90.08, 75.69, 75.66, 74.21, 66.27, 55.65, 18.91, 14.51; MS, m/z = 233 (M + 1).

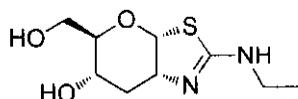
## 実施例 2

10

(3aR, 5R, 6S, 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-オール

## 【0144】

## 【化24】



20

t<sub>er</sub>t-ブチル(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)カルバメート(1.64 g, 4.73 mmol)、DIPPEA(1.34 g, 10.4 mmol)およびDMAP(0.010 g, 0.082 mmol)についてのDCM(50 mL)の0°の溶液に、BzCl(1.33 g, 9.50 mmol)を、ゆっくり添加した。添加後、混合液を室温で終夜攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50 mL)を添加し、有機層を取得した。水層を、DCM(2 × 40 mL)でさらに抽出した。混合した抽出液を、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1:4から1:2)により、シリカゲル上で分離し、((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-6-(ベンゾイルオキシ)-2-((t<sub>er</sub>t-ブトキシカルボニル)(エチル)アミノ)-7-ヒドロキシ-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)メチルベンゾエートを、白色の固体物として得た(0.67 g, 26%)。

30

## 【0145】

## 【化25】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.57-7.35 (m, 6H), 6.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

40

無水トルエン(10 mL)における、上記物質(0.346 g, 0.623 mmol)とthiob-CDI(90%tech, 0.20 g, 1.0 mmol)との混合物を、95°で4時間攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 2:3)により、シリカゲル上で精製し、((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-7-((1H-イミダゾール-1-カルボノチオイル)オキシ)-5-((ベンゾイルオキシ)メチル)-2-((t<sub>er</sub>t-ブトキシカルボニル)(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-イルベンゾエートを、黄色の固体物として得た(0.343 g)

50

、83%）。

【0146】

【化26】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.08-7.94 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.57-7.37 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 6.36 (dd, *J* = 1.9, 3.7 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.54 (td, *J* = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.60 (dd, *J* = 3.2, 12.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 5.1, 12.2 Hz, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

10

無水トルエン (10 mL) における、上記物質 (0.343 g, 0.515 mmol) 、Bu<sub>3</sub>SnH (0.291 g, 1.00 mmol) およびABCN (8.0 mg, 0.033 mmol) の混合物を、90°で3時間攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc/ヘキサン 1:4) により、シリカゲル上で精製し、((3aR,5R,6S,7aR)-6-(ベンゾイルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニル)(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-5-イル)メチルベンゾエートを、白色の固体物として得た (0.141 g, 51%)。

【0147】

20

【化27】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03-7.94 (m, 4H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 4H), 6.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 3H), 4.06-3.96 (m, 3H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

無水MeOH (6 mL) における、上記物質 (0.140 g, 0.260 mmol) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.030 g, 0.22 mmol) の混合物を、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc) により、シリカゲル上で精製し、白色の固体物を得た。固体物を、MeOH (3 mL) に溶解し、HCl (g) を、30秒間バブリングした。ついで、溶液を室温で3時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を、MeOH中において、1.0M NH<sub>3</sub>で中和し、その後、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (MeOHにおける1.0M NH<sub>3</sub>/DCM 1:8) により、シリカゲル上で精製し、(3aR,5R,6S,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-オールを、灰色がかった白色の固体物として得た (0.044 g, 73%)。

30

【0148】

【化28】

<sup>1</sup>H

40

NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 2.6, 14.4 Hz, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 163.24, 91.35, 77.13, 69.15, 65.79, 63.36, 39.60, 34.75, 14.87; MS, m/z = 233 (M+1).

実施例3

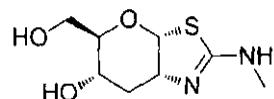
(3aR,5R,6S,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(メチルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オ-

50

ル

【0149】

【化29】



(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(1.50g, 6.40mmol)およびNaHCO<sub>3</sub>(1.01g, 12.0mmol)についてのTHF/水(40mL, 1:3)の懸濁液に、クロロギ酸ベンジル(1.70g, 10.0mmol)を添加した。混合液を、室温で4日間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、沈殿物を得た。沈殿した固体物を、ろ過により取得し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、減圧下で乾燥させ、ベンジル((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)(メチル)カルバメートを、白色の固体物として得た(1.72g, 73%)。

【0150】

【化30】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

20

CD<sub>3</sub>OD) δ 7.44-7.32 (m, 5H), 6.13 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 5.27-5.20 (m, 2H), 4.14 (t, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.02 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J*=2.4, 12.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J*=6.1, 12.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J*=4.5, 9.2 Hz, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.39 (s, 3H).

DMF(10mL)における、上記物質(1.50g, 4.08mmol)、ベンズアルデヒドジメチルアセタール(3mL)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.058g, 0.30mmol)の混合物を、50℃でわずかに減圧して終夜攪拌した。冷却後、溶液を、固体のNaHCO<sub>3</sub>で中和し、ついで、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(Et<sub>2</sub>OAc/DCM/ヘキサン 2:4:1)により、シリカゲル上で精製し、ベンジル((3aR, 4aR, 8aS, 9R, 9aR)-9-ヒドロキシ-7-フェニル-3a, 4a, 5, 8a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-[1, 3]ジオキシノ[4', 5': 5, 6]ピラノ[3, 2-d]チアゾール-2-イル)(メチル)カルバメートを、白色の固体物として得た(0.91g, 53%)。

【0151】

【化31】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.47 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 8H), 6.28 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.29-5.21 (m, 2H), 4.34 (dd, *J*=5.1, 10.4 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.76 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.58 (t, *J*=9.4, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.62 (d, *J*=2.4 Hz, 1H).

30

無水DMF(20mL)における、上記物質(0.700g, 1.54mmol)およびthiophenol-CDI(90%tech, 0.80g, 4.04mmol)の混合物を、90℃で終夜攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(Et<sub>2</sub>OAc/DCM 2:1)により、シリカゲル上で精製し、O-((3aR, 4aR, 8aS, 9R, 9aR)-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-7-フェニル-3a, 4a, 5, 8a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-[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)1H-イミダゾール-1-カルボチオアートを、黄色の固体物として得た(0.71g)

40

50

、81%）。

【0152】

【化32】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 7H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 7.1, 8.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 5.1, 10.4 Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.93 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).

無水THF (20 mL) における、上記物質 (0.560 g, 1.00 mmol)、B<sub>u</sub><sub>3</sub>NH (0.87 g, 3.0 mmol) およびABCN (24 mg, 0.10 mmol) の混合物を、還流で3時間攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc/ヘキサン/DCM 1:3:1) により、シリカゲル上で精製し、ベンジルメチル ((3aR,4aR,5a,8a,9a)-ヘキサヒドロ-[1,3]ジオキシノ[4',5':5,6]ピラノ[3,2-d]チアゾール-2-イル) カルバメートを、白色の固体物として得た (0.32 g, 73%)。 10

【0153】

【化33】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.47 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 8H), 6.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.29-5.20 (m, 2H), 4.52-4.25 (m, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.72 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.41-2.35 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H). 20

上記物質 (0.20 g, 0.45 mmol) についての、N<sub>2</sub>下で-78に冷却した無水DCM (10 mL) の溶液に、DCMの三塩化ホウ素 (1.0 M, 2.0 mL, 2.0 mmol) を添加した。反応温度を約0まで徐々に上げながら、混合液を、3時間攪拌した。ついで、混合液を、再度-78に冷却し、MeOH (5 mL) を、注意深く添加した。室温で30分間攪拌した後、混合液を、減圧下で濃縮した。残渣を、MeOH中ににおいて、1.0 M NH<sub>3</sub>で中和し、その後、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (MeOHにおける1.0 M NH<sub>3</sub>:DCM 1:7) により、シリカゲル上で精製し、(3aR,5R,6S,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-オールを、灰色がかった白色の固体物として得た (0.070 g, 72%)。 30

【0154】

【化34】

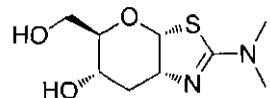
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 2.5, 12.0 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 6.2, 12.0 Hz, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 163.99, 91.81, 77.11, 69.31, 65.82, 63.32, 34.93, 30.49; MS, m/z = 219 (M + 1). 40

#### 実施例4

(3aR,5R,6S,7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-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-オール

【0155】

## 【化35】



(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(0.800g, 3.23mmol)および無水ZnCl<sub>2</sub>(1.00g, 7.35mmol)についてのベンズアルデヒド(5mL)の懸濁液を、室温で終夜攪拌した。DCM(50mL)および飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)を添加し、混合液を20分間攪拌した。固体物をろ過して除去し、有機層をろ液から取得した。水層をDCM(2×50mL)で抽出し、混合した抽出液を、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(MeOHにおける1.0M NH<sub>3</sub>/DCM 3:100)により、シリカゲル上で精製し、(3aR, 4aR, 8aS, 9R, 9aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フェニル-3a, 4a, 5, 8a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-[1,3]ジオキシノ[4', 5': 5, 6]ピラノ[3, 2-d]チアゾール-9-オールを、淡い黄色の固体物として得た(0.76g, 70%)。

## 【0156】

## 【化36】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51-7.48 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 6.39 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.31 (dd, *J*=5.1, 10.4 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.86 (dd, *J*=8.2, 9.5 Hz, 1H), 3.76 (t, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.59 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.00 (s, 6H).

無水DMF(20mL)における、上記物質(0.67g, 2.0mmol)およびthiophenyl-CDI(90%tech, 1.6g, 8.0mmol)の混合物を、95℃で終夜攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(MeOH/DCM 1:100から5:100)により、シリカゲル上で精製し、O-((3aR, 4aR, 8aS, 9R, 9aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フェニル-3a, 4a, 5, 8a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-[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)1H-イミダゾール-1-カルボチオアートを含む混合物を得た。この混合物を、無水THF(30mL)に溶解し、Bu<sub>3</sub>SnH(1.0g, 3.4mmol)およびABCN(0.060mg, 0.24mmol)を添加し、混合液を、還流で終夜攪拌した。ついで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(MeOHにおける1.0M NH<sub>3</sub>:DCM 3:100)により、シリカゲル上で精製し、(3aR, 4aR, 8aS, 9aR)-N,N-ジメチル-7-フェニル-3a, 4a, 5, 8a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-[1,3]ジオキシノ[4', 5': 5, 6]ピラノ[3, 2-d]チアゾール-2-アミンを含む、淡い黄色の固体物を得た(0.17g、不純)。固体物を、MeOH(10mL)における2%HClで、室温で2時間処理し、ついで、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、MeOH中ににおいて、1.0M NH<sub>3</sub>で中和し、その後、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(1.0M NH<sub>3</sub>におけるMeOH:DCM 1:10)により、シリカゲル上で精製し、純粋な(3aR, 5R, 6S, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-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-オールを、灰色がかかった白色の固体物として得た(0.050g、全収率11%)。

## 【0157】

## 【化37】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 2.5, 12.0 Hz, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 6.2, 12.0 Hz, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 2.99 (s, 6H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 165.60, 92.43, 77.19, 69.67, 65.79, 63.27, 40.15, 34.93; MS, m/z = 255 (M + 23).

上記で概要を説明したスキームおよび実施例に類似する手順に基づき、下記実施例を合成した。

## 【0158】

10

## 【表2】

表 2

実施例	構造	名称
5		(3aR, 5R, 6S, 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-オール
		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.44 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.77 (dd, <i>J</i> = 2.5, 12.1 Hz, 1H), 3.63 (dd, <i>J</i> = 6.4, 12.1 Hz, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 2H); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 172.80, 87.98, 77.53, 63.91, 63.25, 59.96, 32.33; MS, m/z = 205 (M + 1).

実施例	構造	名称
6		(3aR, 5R, 6S, 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-オール

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 2.1, 11.8 Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 6.3, 11.8 Hz, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 163.32, 91.40, 77.17, 69.28, 65.94, 63.36, 46.81, 34.81, 23.67, 11.72; MS, m/z = 269 (M + 23).

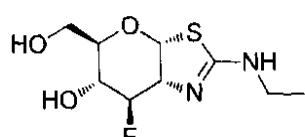
20

## 実施例7

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-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-オール

## 【0159】

## 【化38】



40

(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-6-(ベンゾイルオキシ)-2-(tert-ブトキカルボニル)(エチル)アミノ)-7-ヒドロキシ-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)メチルベンゾエート (0.49 g, 0.88 mmol)についての、N<sub>2</sub>下での-40 °Cの無水DCM (3 mL)の溶液に、DAST (1.0 g, 6.2 mmol)を添加した。添加後、混合液を、室温で終夜攪拌した。反応混合液を、再度-40 °Cに冷却した後、DCM (20 mL)で希釈し、ついで、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を滴加することによりクエンチした。有機層を取得し、水層をDCM (2 × 15 mL)で抽出した。混合した抽出液を、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマ

50

トグラフィ (E t O A c / ヘキサン 1 : 5 から 2 : 7) により、シリカゲル上で精製し、( ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( ベンゾイルオキシ ) - 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) ( エチル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 5 - イル ) メチルベンゾエートを、白色の固体物として得た ( 0 . 14 g 、不純、約 28 % ) 。

【 0 1 6 0 】

実施例2に記載した手順により、MeOHにおけるK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>およびMeOHにおける飽和HClをそれぞれ使用して、ベンゾエートおよびBoc保護基を除去することにより、上記物質を表題の化合物に変換した。フラッシュ・カラムクロマトグラフィ（MeOHにおける1.0M NH<sub>3</sub>/DCM 1:7）により、シリカゲル上で精製した後、（3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-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-オールを、灰色がかった白色の固形物として得た（0.051g、全部で23%）。

【 0 1 6 1 】

【化 3 9】

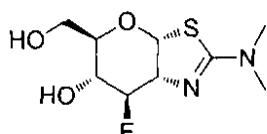
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.77 (td, *J* = 5.0, 48.2 Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 5.7, 12.0 Hz, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 163.40, 96.25 (d, *J* = 177.7 Hz), 90.55 (d, *J* = 3.9 Hz), 75.26 (d, *J* = 4.6 Hz), 73.58 (d, *J* = 24.5 Hz), 68.91 (d, *J* = 22.8 Hz), 62.85, 39.54, 14.82; MS, m/z = 251 (M + 1).

### 案 例 8

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

[ 0 1 6 2 ]

【化 4 0 】



(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(5.20g, 21.0mmol)およびイミダゾール(12.0g, 176mmol)についてのDMF(60mL)の溶液に、TBDMSCl(15.0g, 99.5mmol)を添加した。混合液を、室温で24時間攪拌し、ついで、ブライン(200mL)で希釈した。混合液を、Et<sub>2</sub>O(3×100mL)で抽出した。混合した抽出液を、ブライン(100mL)および水(100mL)で洗浄し、ついで、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1:4から1:1)により、シリカゲル上で精製し、((3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)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-オールを、白色の固形物として得た(5.95g, 60%)。

【 0 1 6 3 】

## 【化41】

<sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.15 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.34-4.33 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.48 (s, br., 2H), 3.01 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.07 (s, 6H).

上記物質 (5.95 g, 12.5 mmol) および DMAP (0.12 g, 0.98 mmol) についてのピリジン (50 mL) の 0 の溶液に、BzCl (3.00 g, 21.3 mmol) を、ゆっくり添加した。添加後、混合液を、室温で 24 時間攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (100 mL) を添加し、混合液を、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。混合した抽出液を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン 1 : 9 から 1 : 3) により、シリカゲル上で精製し、(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 7 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) 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 - イルベンゾエートを、透明なオイルとして得た (6.85 g, 94%)。 10

## 【0164】

## 【化42】

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05-8.02 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 6.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.40 (dd, *J* = 2.2, 3.8 Hz, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.71-3.70 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (3H). 20

上記物質 (9.30 g, 16.8 mmol) についての乾燥 MeOH (100 mL) の溶液に、HCl を 2 分間バブリングした。ついで、混合液を、室温で 2 時間攪拌した。減圧下で濃縮した後、混合液を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (150 mL) で処理し、ついで、EtOAc (6 × 80 mL) で抽出した。混合した抽出液を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (ジメチルアミノ) - 7 - 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 - 6 - イルベンゾエートを、白色の結晶性固体として得た (5.40 g, 96%)。 30

## 【0165】

## 【化43】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 4.9, 12.5 Hz, 1H), 3.00 (s, 6H). 40

上記物質 (5.35 g, 15.2 mmol) および DMAP (0.050 g, 0.41 mmol) についてのピリジン (50 mL) の 0 の溶液に、BzCl (2.22 g, 15.8 mmol) を、ゆっくり添加した。添加後、混合液を、室温で 4 時間攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (100 mL) を添加し、混合液を、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。混合した抽出液を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン 1 : 1 から 10 : 1) により、シリカゲル上で精製し、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 6 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - (ジメチルアミノ) - 7 - ヒドロキシ - 5, 6, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - イルベンゾエートを、透明なオイルとして得た (6.85 g, 94%)。 50

7, 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3, 2 - d ] チアゾール - 5 - イル ) メチルベンゾエートを、白色の固体物として得た ( 4.45 g, 64 % ) 。

【 0166 】

【 化 44 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04-8.00 (m, 4H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 4H), 6.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.55 (dd, *J* = 3.2, 12.0 Hz, 1H) 4.48-4.40 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.00 (s, 6H).

上記物質 ( 0.410 g, 0.898 mmol ) についての、N<sub>2</sub> 下での - 78 の無水 DCM ( 6 mL ) の溶液に、DAST ( 0.87 g, 5.4 mmol ) を添加した。添加後、混合液を、室温で 16 時間攪拌した。ついで、反応混合液を - 78 に冷却し、DCM ( 20 mL ) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 20 mL ) を添加することによりクエンチした。有機層を取得し、水層を DCM ( 2 × 30 mL ) で抽出した。混合した抽出液を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ ( EtOAc / ヘキサン 1 : 3 から 1 : 2 ) により、シリカゲル上で精製し、( ( 3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR ) - 6 - ( ベンゾイルオキシ ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3, 2 - d ] チアゾール - 5 - イル ) メチルベンゾエート ) を、白色の固体物として得た ( 0.380 g, 92 % ) 。

【 0167 】

【 化 45 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03-8.00 (m, 4H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 7.3, 16.3 Hz, 1H), 5.23 (ddd, *J* = 1.1, 2.8, 35.2 Hz, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.52 (dd, *J* = 2.8, 9.6 Hz), 4.40 (dd, *J* = 4.7, 9.6 Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.05 (s, 6H).

無水 MeOH ( 8 mL ) における、上記物質 ( 0.375 g, 0.818 mmol ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0.113 g, 0.818 mmol ) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液をドライアイスで中和し、ついで、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ ( MeOH における 1.0 M NH<sub>3</sub> / DCM 1 : 12 ) により、シリカゲル上で精製し、( 3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3, 2 - d ] チアゾール - 6 - オールを、白色の固体物として得た ( 0.190 g, 93 % ) 。

【 0168 】

【 化 46 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.74 (dt, *J* = 48.1, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (dt, *J* = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 5.8, 12.0 Hz), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.01 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 166.25, 96.36 (d, *J* = 176.8 Hz), 91.60 (d, *J* = 3.9 Hz), 75.45 (d, *J* = 4.6 Hz), 73.99 (d, *J* = 24.7 Hz), 68.98 (d, *J* = 22.9 Hz), 62.91, 40.33; MS, (ES, *m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 251.1.

上記で概要を説明したスキームおよび実施例に類似する手順に基づき、下記実施例を合成した。

10

20

30

40

50

【0169】

【表3】

表 3

実施例	構造	名称
9		(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-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-オール
		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.33 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.75 (dt, <i>J</i> = 48.2, 5.1 Hz, 1H), 4.29 (dt, <i>J</i> = 13.9, 5.9 Hz, 1H), 3.81-3.64 (m, 3H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.84 (s, 3H); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 164.66, 96.42 (d, <i>J</i> = 177.8 Hz), 91.17 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz), 75.37 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz), 73.68 (d, <i>J</i> = 24.5 Hz), 69.02 (d, <i>J</i> = 22.8 Hz), 62.92, 30.53. (ES, <i>m/z</i> ) [M+H] <sup>+</sup> : 237.1.

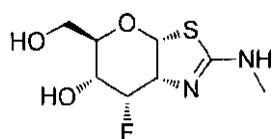
実施例	構造	名称
10		(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-(プロピルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール
		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 6.31 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.74 (dt, <i>J</i> = 48.2, 4.9 Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.81-3.58 (m, 4H), 3.24-3.15 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 163.93, 96.41 (d, <i>J</i> = 177.7 Hz), 90.64 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz), 75.38 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz), 73.63 (d, <i>J</i> = 24.4 Hz), 69.03 (d, <i>J</i> = 22.8 Hz), 62.96, 46.72, 23.66, 11.53. (ES, <i>m/z</i> ) [M+H] <sup>+</sup> : 265.2.

## 実施例 1 1

(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7-フルオロ-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-オール

【0170】

【化47】



tert-ブチル(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-フルオロ-6-ヒドロキシ-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)(メチル)カルバメート(0.200 g, 0.444 mmol)についての乾燥MeOH(6 mL)の溶液に、HClガスを30秒間バーリングした。混合液を、室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、残渣を、MeOH中において、1.0M NH<sub>3</sub>で中和し、フランシュ・カラムクロマトグラフィ(MeOHにおける1.0M NH<sub>3</sub>/DCM 1:8)により、シリカゲル上で精製した。その後、MeOH/Et<sub>2</sub>Oから再結晶化して、(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7-フルオロ-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-オールを、白色の固体として得た(0.093 g, 89%)。

【0171】

10

20

30

40

## 【化48】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.89 (td, *J* = 3.5 Hz, 51.0 Hz, 1H), 4.54 (ddd, *J* = 3.5, 6.5, 20.6, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 5.4, 12.2 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 90.63 (d, *J* = 181.3 Hz), 88.53 (d, *J* = 2.3 Hz), 73.60 (d, *J* = 4.3 Hz), 66.02 (d, *J* = 17.3 Hz), 64.80-64.50 (m), 62.44, 31.38; MS, (ES, *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 237.1.

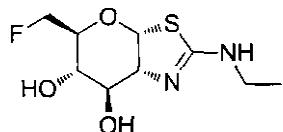
10

## 実施例12

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-5-(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

## 【0172】

## 【化49】



20

tert-ブチルエチル((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-5-(ヒドロキシメチル)-6, 7-ビス((4-メトキシベンジル)オキシ)-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)カルバメート(0.190 g, 0.323 mmol)についての無水ピリジン(5 mL)の攪拌溶液に、塩化メタンスルホニル(0.038 mL, 0.495 mmol)を何回かに分けて、-20℃で添加した。3時間後、反応混合液を、DCM(20 mL)で希釈し、DCM抽出液を、飽和NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。残ったピリジンを、ヘキサンとの共蒸発により除去した。粗製産物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(3:7 EtOAc/ヘキサン)により精製し、((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(エチル)アミノ)-6, 7-ビス((4-メトキシベンジル)オキシ)-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)メチルメタンスルホネートを、白色の固体として得た(0.215 g, 99.6%)。

30

## 【0173】

## 【化50】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.91-6.83 (m, 4H), 6.01 (d, *J* = 6.88 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 4.27-4.23 (m, 3H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

40

上記物質(0.520 g, 0.78 mmol)についてのCH<sub>3</sub>CN(6 mL)の溶液に、フッ化テトラエチルアンモニウム(0.640 g, 4.28 mmol)についてのCH<sub>3</sub>CN(4 mL)の溶液を添加し、混合液を、還流で2.5時間加熱した。溶媒を蒸発させた後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(1:1 EtOAc/ヘキサン)により精製し、tert-ブチルエチル((3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(フルオロメチル)-6, 7-ビス((4-メトキシベンジル)オキシ)-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)カルバメ

50

ートを、泡沢状の固体として得た(0.335g、72.7%)。

【0174】

【化51】

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.93-6.86 (m, 4H), 6.08 (d, *J* = 6.88 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.41-4.38 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 2.88 Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

0 の 30% TFA / DCM に溶解した上記物質 (0.115g、0.195 mmol) を、室温で 3 時間攪拌した。ついで、TFA / DCM を完全に蒸発させ、得られた残渣を、2M NH<sub>3</sub> / MeOH (3mL) に懸濁させた。アンモニア・メタノール溶液を再度濃縮し、粗製残渣を、DCM における 10% MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 5 - (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 - ジオールを、淡い黄色の固体として得た (0.035g、72.8%)。

【0175】

【化52】

<sup>1</sup>H

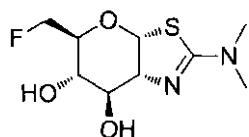
NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.49 (d, *J* = 6.48 Hz, 1H), 4.66-4.52 (dt, *J* = 47.6, 10.5, 4.3 Hz, 2H), 4.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.55 (dd, *J* = 6.3, 3.2 Hz, 1H), 3.4-3.3 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOD) δ 163.78, 89.63, 83.90 (d, *J*<sub>C6,F</sub> 171.7Hz, C-6), 76.83 (d, *J*<sub>C5,F</sub> 17.8Hz, C-5), 75.43, 69.51 (d, *J*<sub>C4,F</sub> 7.0Hz, C-4), 67.71, 42.13, 14.74. ES/MS: 251.0 [M+1].

### 実施例 13

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (ジメチルアミノ) - 5 - (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

【0176】

【化53】



(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 5 - ((tert - プチルジメチルシリル)オキシ)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 - ジオール (1.19g、3.3 mmol) についての DMF (18mL) の 0 の攪拌溶液に、NaH (60%、0.5g、1.3 mmol) を少しづつ添加した。20分後、BnBr (1.17mL、9.9 mmol) を添加し、ついで、反応混合液を、室温で終夜攪拌した。反応を DCM (100mL) で希釈し、DCM 抽出液を、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。粗製産物を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / H<sub>2</sub>O, 1:1) で洗浄し、粗製産物を、カラムクロマトグラフィ (EtOAc / H<sub>2</sub>O, 1:1) で洗浄した。

10

20

30

40

50

キサン 1 : 1 ) により、シリカゲル上で精製し、( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 , 7 - ビス ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( ( ( t e r t - プチルジメチルシリル ) オキシ ) メチル ) - N , N - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - アミン メタノールを、粘着性の固体物として得た ( 0 . 8 0 5 g 、 4 5 % ) 。

【 0 1 7 7 】

【 化 5 4 】

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.16 (m, 10H), 6.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

上記物質 ( 0 . 8 0 g 、 1 . 4 8 m m o l ) についての T H F ( 6 m L ) の溶液に、 1 M T B A F 溶液 ( 2 . 2 5 m L 、 2 . 2 5 m m o l ) を、 0 で添加し、ついで、混合液を、室温で終夜攪拌した。 E t O A c ( 5 0 m L ) で希釈し、有機層を、飽和 N H <sub>4</sub> C l で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。粗製残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ ( 1 0 0 % E t O A c ) により、シリカゲル上で精製し、( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 , 7 - ビス ( ベンジルオキシ ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 5 - イル ) メタノールを、白色の固体物として得た ( 0 . 5 7 g 、 9 0 % ) 。

【 0 1 7 8 】

【 化 5 5 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 7.38-7.28 (m, 10H), 6.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.43 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.77 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.69-3.59 (m, 3H), 3.00 (s, 6H).

上記物質 ( 0 . 6 7 3 g 、 1 . 5 7 m m o l ) についての乾燥ピリジン ( 8 m L ) の攪拌溶液に、塩化メタンスルホニル ( 0 . 1 8 0 m L 、 2 . 3 2 m m o l ) を何回かに分けて、 - 2 0 で添加した。 3 時間後、反応混合液を D C M ( 2 0 m L ) で希釈し、 D C M 抽出液を、飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 3 0 m L ) 、ブラインで洗浄し、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残ったピリジンを、ヘキサンとの共蒸発により除去した。粗製産物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、 1 0 0 % E t O A c で溶出して、( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 , 7 - ビス ( ベンジルオキシ ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 5 - イル ) メチルメタンスルホネートを、白色の固体物として得た ( 0 . 6 1 0 g 、 7 6 . 4 % ) 。

【 0 1 7 9 】

【 化 5 6 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.32-7.18 (m, 10H), 6.15 (d, J = 6.48 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.48-4.45 (dd, J = 3.8, 2.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.53-3.50 (dt, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.90 (s, 3H).

上記物質 ( 0 . 7 g 、 1 . 3 8 m m o l ) についての C H <sub>3</sub> C N ( 1 5 m L ) の溶液に、 T B A F ( 1 . 1 3 g 、 7 . 5 9 m m o l ) についての C H <sub>3</sub> C N ( 5 m L ) の溶液を添加し、混合液を、還流で 2 . 5 時間加熱した。溶媒を蒸発させた後、残渣を、シリカゲ

10

20

30

40

50

ルカラムクロマトグラフィ (7 : 3 EtOAc / ヘキサン) により精製し、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 6, 7 - ビス (ベンジルオキシ) - 5 - (フルオロメチル) - N, N - ジメチル - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 2 - アミンを、泡沢状の固体として得た (0.567g, 95%).

【0180】

【化57】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33-7.18 (m, 10H), 6.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 2H), 4.14 (t, *J* = 3 Hz, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 2.91 (s, 6H). 10

上記物質 (0.56g, 1.3 mmol) についての乾燥 DCM (8 mL) の -78 の溶液に、BCl<sub>3</sub> (DCM における 1.0M, 6.5 mL, 6.5 mmol) の溶液を滴加した。混合液を、-78 から 0 にかけて 3 時間攪拌した。ついで、-78 で 1 : 1 DCM - MeOH (5 mL) の溶液を添加して、反応をクエンチした。混合液を、ゆっくり室温に温めた。溶媒を減圧下で蒸発させた。1.3M NH<sub>3</sub> / MeOH 溶液 (10 mL) を、残渣に添加し、蒸発させた。これをもう一度繰り返した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、90 : 10 の DCM - 1.3M NH<sub>3</sub> - MeOH 溶液で溶出して、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (ジメチルアミノ) - 5 - (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 - ジオールを、白色の固体として得た (0.25g, 76.7%). 20

【0181】

【化58】

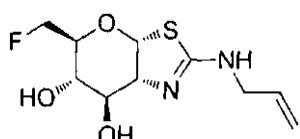
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.31 (d, *J* = 6.44 Hz, 1H), 4.63-4.50 (dd, *J* = 44.4, 3.4 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.55-3.51 (dd, *J* = 5.4, 4.04 Hz, 1H), 3.01 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOD) δ 166.34, 92.58, 84.50 (d, *J*<sub>C6,F</sub> 171.2 Hz, C-6), 77.09, 76.56, 76.55, 75.72 (d, *J*<sub>C5,F</sub> 17.7 Hz, C-5), 70.73 (d, *J*<sub>C4,F</sub> 7.12 Hz, C-4), 40.97. ES/MS: 251.6 [M+1]. 30

## 実施例 14

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (アリルアミノ) - 5 - (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

【0182】

【化59】 40



(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (アリル (tert-ブトキシカルボニル) 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 - ジイル ジベンゾエート (1.7g, 3.0 mmol) についての DCM (40 mL) の溶液を、DAST (2.5g, 15.4 mmol) で、-78 で 30 分間処理した。室温で終夜攪拌した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶 50

液 (30 mL) で、反応をクエンチした。有機層を分取し、水層を DCM (3 × 20 mL) で抽出した。混合した有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテルにおける 5% ~ 10% EtOAc を使用したシリカゲルカラムにより精製し、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (アリル (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - (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 - ジイルジベンゾエートを、白色の固体物として得た (580 mg, 32%)。 (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 571.0;

【0183】

【化60】

10

<sup>1</sup>H NMR (300

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (d,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 7.60 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.45 (t,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 6.27 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.86-5.92 (m, 1H), 5.40 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 4.81-4.89 (dd,  $J = 10.0, 2.8$  Hz, 1H), 4.63-4.69 (m, 2H), 4.50-4.54 (m, 2H), 3.82-3.98 (m, 1H), 1.63 (s, 9H).

上記物質 (540 mg, 0.94 mmol) についての MeOH (10 mL) の溶液を、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (26 mg, 0.18 mmol) で、室温で 2 時間処理し、ついで、AcOH で中和した。揮発性物質を除去して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、DCM における 5% MeOH で溶出して、tert-ブチルアリル ((3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 5 - (フルオロメチル) - 6, 7 - ジヒドロキシ - 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) カルバメートを、白色の固体物として得た (310 mg, 86%)。 (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 363.0;

【0184】

【化61】

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.10 (d,  $J = 6.9$  Hz,

30

1H), 5.85-5.96 (m, 1H), 5.11-5.18 (m, 2H), 4.61 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.43-4.58 (m, 3H), 4.13-4.16 (m, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

上記物質 (100 mg, 0.27 mmol) についての MeOH (6 mL) の溶液を、乾燥  $\text{HCl}$  ガスで、飽和するまで室温でバーリングした。さらに 4 時間後、揮発性物質を除去して、残渣を得た。残渣を、MeOH (5 mL) に再度溶解し、高濃度  $\text{NH}_4\text{OH}$  で中和し、濃縮し、シリカゲルカラムにより精製し、DCM における 5% ~ 10% MeOH で溶出して、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (アリルアミノ) - 5 - (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 - ジオールを、白色の固体物として得た (42.7 mg, 58%)。 (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 263.0;

【0185】

【化62】

40

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  6.29 (d,  $J \approx 6.3$  Hz, 1H), 5.85-5.96 (m, 1H), 5.19-5.26 (m, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 4.63 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 2H), 3.68-3.79 (m, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H).

## 実施例 15

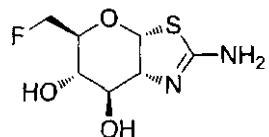
(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - アミノ - 5 - (フルオロメチル) - 5, 6

50

, 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 , 7 - ジオール

【 0 1 8 6 】

【化 6 3 】



( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( アリル ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 5 - ( フルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 , 7 - ジイル ジベンゾエート ( 5 0 0 m g 、 0 . 8 8 m m o l ) についての 1 , 4 - ジオキサン ( 3 0 m L ) の溶液に、 P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 2 0 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) 、 H C O <sub>2</sub> H ( 8 4 m g 、 1 . 7 6 m m o l ) および E t <sub>3</sub> N ( 1 7 7 m g 、 1 . 7 6 m m o l ) を、 室温で N <sub>2</sub> 雰囲気において添加した。 6 0 で 2 0 分間後、 さらに、 H C O <sub>2</sub> H ( 4 0 4 m g 、 8 . 8 m m o l ) を、 反応混合液に添加した。 反応物を、 6 0 でさらに 2 時間攪拌し、 ついで、 H <sub>2</sub> O ( 4 0 m L ) によりクエンチし、 N a H C O <sub>3</sub> で中和し、 D C M ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。 混合した有機層を濃縮し、 シリカゲルカラムにより精製し、 石油エーテルにおける 1 0 % E t O A c で溶出して、 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 5 - ( フルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 , 7 - ジイル ジベンゾエートを、 白色のシロップとして得た ( 3 3 0 m g 、 7 1 % ) 。 ( E S 、 m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 5 3 1 . 0 ;

【 0 1 8 7 】

【化 6 4 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.46-7.66 (m, 5H), 6.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.71-4.79 (m, 2H), 4.62 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 1.57 (s, 9H).

30

上記物質 ( 3 3 0 m g 、 0 . 6 2 m m o l ) についての M e O H ( 1 0 m L ) の溶液を、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 2 4 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) で、 室温で 2 時間処理し、 ついで、 A c O H で中和した。 振発性物質を除去して、 残渣を得た。 残渣を、 シリカゲルカラムにより精製し、 D C M における 2 % ~ 5 % M e O H で溶出して、 t e r t - ブチル ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( フルオロメチル ) - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - イル カルバメートを、 白色の固体物として得た ( 1 7 0 m g 、 8 5 % ) 。 ( E S 、 m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 3 2 3 . 0 ;

【 0 1 8 8 】

【化 6 5 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.57-4.66 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 2H), 3.70 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

40

上記物質 ( 1 1 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l ) についての M e O H ( 5 m L ) の溶液を、 乾燥 H C l ガスで、 飽和するまで室温でバーリングした。 さらに 3 時間後、 振発性物質を除去して、 残渣を得た。 残渣を、 高濃度 N H <sub>4</sub> O H で中和し、 シリカゲルカラムにより精製し、 D C M における 1 0 % ~ 2 0 % M e O H で溶出して、 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 2 - アミノ - 5 - ( フルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ -

50

3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオールを、白色の固体物として得た(15mg、20%)。(ES、m/z)：[M+H]<sup>+</sup> 222.9；

【0189】

【化66】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6.31 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.47 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.07 (t, *J*=5.7 Hz, 1H), 3.93 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.66-3.80 (m, 2H), 3.51-3.58 (m, 1H).

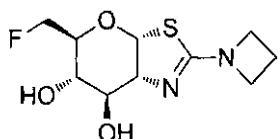
実施例16

10

(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(アゼチジン-1-イル)-5-(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

【0190】

【化67】



20

(3aR,5R,6S,7R,7aR)-2-(アゼチジン-1-イル)-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-ジイルジベンゾエート(100mg、0.2mmol)についてのDCM(10mL)の溶液を、DAST(137mg、0.8mmol)で、-78で30分間処理した。室温で終夜攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)で、反応をクエンチし、DCM(3×10mL)で抽出し、ブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製産物を白色のシロップとして得た(80mg)。粗製産物を、MeOH(5mL)に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10mg、0.07mmol)で、室温で3時間処理した。反応混合液を、AcOHで中和し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、DCMにおける5%~10%MeOHで溶出して、(3aR,5S,6S,7R,7aR)-2-(アゼチジン-1-イル)-5-(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-ジオールを、白色の固体物として得た(10mg、17%、2工程)。(ES、m/z)：[M+H]<sup>+</sup> 263.0；

30

【0191】

【化68】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6.30 (d, *J*=6.3 Hz, 1H), 4.49-4.69 (dd, *J*=57, 3.3 Hz, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.93-4.01 (m, 5H), 3.70-3.82 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 2H).

40

上記で概要を説明したスキームおよび実施例に類似する手順に基づき、下記実施例を合成した。

【0192】

【表4】

表 4

実施例	構造	名称
17		(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(フルオロメチル)-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
		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 6.52 (d, <i>J</i> = 6.48 Hz, 1H), 4.66-4.52 (dt, <i>J</i> = 47.6, 10.4, 4.2 Hz, 2H), 4.15 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.93 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.59-3.55 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.12 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, MeOD) δ 169.32, 90.48, 84.10 (d, <i>J</i> <sub>C6,F</sub> 171.5 Hz, C-6), 76.45 (d, <i>J</i> <sub>C5,F</sub> 17.8 Hz, C-5), 69.86 (d, <i>J</i> <sub>C4,F</sub> 6.6 Hz, C-4), 55.67, 46.07, 32.11. (ES, <i>m/z</i> ): [M+H] <sup>+</sup> : 237.6.

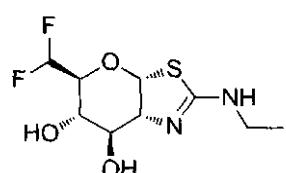
実施例	構造	名称
18		(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(フルオロメチル)-2-(プロピルアミノ)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6,7-ジオール
		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 6.44 (d, <i>J</i> = 6.44 Hz, 1H), 4.67-4.49 (dt, <i>J</i> = 47.5, 10.4, 4.2 Hz, 2H), 4.11 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.91 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.52-3.55 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.4 Hz, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, MeOD) δ 167.82, 90.26, 84.10 (d, <i>J</i> <sub>C6,F</sub> 171.5 Hz, C-6), 76.34 (d, <i>J</i> <sub>C5,F</sub> 17.7 Hz, C-5), 75.80, 75.79, 70.05 (d, <i>J</i> <sub>C4,F</sub> 6.9 Hz, C-4), 55.67, 23.98, 12.38. (ES, <i>m/z</i> ): [M+H] <sup>+</sup> : 265.4.

## 実施例 19

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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-ジオール

【0193】

【化69】



tert-ブチル((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)カルバメート(5.01 g, 14.4 mmol)についてのDMF(25 mL)の溶液に、イミダゾール(1.57 g, 23.1 mmol)およびTBDMSCl(2.82 g, 21.7 mmol)を添加した。室温で30時間攪拌した反応混合液を、EtOAc(100 mL)で希釈した。有機物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl、ブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1:1)により、シリカゲル上で精製し、tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロキシ-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)カルバメートを、白色の固体として得た(5.08 g, 76%)。

【0194】

10

20

30

40

## 【化70】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 3H), 3.65-3.62 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

上記物質 (1.0 g, 2.2 mmol) についてのピリジン (20 mL) の 0 の溶液に、DMAp (0.024 g, 0.20 mmol) を添加し、その後、BzCl (2.0 mL, 17.6 mmol) をゆっくり添加した。混合液を室温に温め、終夜攪拌した。反応物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液およびブラインで洗浄した。有機抽出物を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残ったピリジンを、ヘキサンと共に蒸発させた。粗製残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン 1:5) により、シリカゲル上で分離し、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) (エチル) アミノ) - 5 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) 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 - ディル) ジベンゾエートを、白色の固体として得た (1.05 g, 71.3 %)。 10

## 【0195】

## 【化71】 20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 4H), 6.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 1.5, 1.4 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.46 (ddd, *J* = 5.5, 2.9, 0.96 Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.18 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

上記物質 (3.2 g, 4.8 mmol) についての乾燥 MeOH (30 mL) の溶液に、AcCl (0.07 mL, 1.0 mmol) を、0 で添加した。反応混合液を、この温度で 30 分間攪拌し、ついで、室温で終夜攪拌した。反応混合液を、DCM (30 mL) で希釈し、10% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で中和した。DCM 層を、ブラインでさらに洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。粗製残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン 3:7) により精製し、((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) (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 - ディル) ジベンゾエートを、泡状の固体として得た (2.4 g, 90 %)。 30

## 【0196】

## 【化72】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 4H), 6.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 1.9, 1.8 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.49 (ddd, *J* = 6.8, 3.6, 0.96 Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。 40

上記物質 (1.0 g, 1.8 mmol) についての乾燥 DCM (25 mL) の 0 の溶液に、乾燥ピリジン (0.30 mL, 3.7 mmol) を添加し、その後、DMP (1.14 g, 2.69 mmol) を添加した。反応物を、0 で 10 分間攪拌し、次に室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合液を、1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> / 飽和 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) 50

L、1:1)で希釈し、10分間攪拌した。DCM層を分取し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、泡沢状の粗製固体物、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(エチル)アミノ)-5-ホルミル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジイルジベンゾエートを生産した(1.0g、粗製物)。産物を、任意の更なる精製をすることなく、次の反応に供した。

【0197】

【化73】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

10

CDCl<sub>3</sub>) δ 9.71 (s, 1H), 8.04 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 4H), 6.14 (d, *J* = 6.24 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 1.8, 1.3 Hz, 1H), 5.53-5.51 (m, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 6.2, 3.2, 1.2 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.0-3.9 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

上記物質(1.0g、粗製物)を、DCM(30mL)に取り、-78に冷却した。DAST(1mL、7.7mmol)を、-78で攪拌しながら滴加した。添加後、冷却槽を取り外し、反応混合液を、室温で終夜攪拌した。反応物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(15mL)で希釈した。DCM層を分取し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。粗製残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1:4)により精製し、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(エチル)アミノ)-5-(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-ジイルジベンゾエートを、泡沢状の固体物として得た(0.413g、40%)。

【0198】

【化74】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 8.08 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 4H), 6.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.93 (td, *J* = 54.08, 2.9 Hz, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 4.55-4.52 (ddd, *J* = 7.0, 3.4, 1.3 Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

30

上記物質(0.41g、0.71mmol)についての無水MeOH(20mL)の攪拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.050g、0.36mmol)を、0で添加した。反応混合液を室温に温め、1.5時間攪拌した。AcOH(0.5mL)を、反応混合液に添加し、内容物を濃縮した。粗製残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン 1:1)により精製し、tert-ブチル((3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-6, 7-ジヒドロキシ-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)カルバメートを、泡沢状の固体物として得た(0.24g、91.6%)。

【0199】

【化75】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.03 (d,

*J* = 6.6 Hz, 1H), 5.93 (td, *J* = 54.5, 2.6 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 4.7, 4.4 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.16 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

40

上記物質(0.24g、0.65mmol)を、0で、30%TFA/DCM(10mL)に取り、この温度で1時間攪拌し、次に1時間室温にゆっくり温めた。反応混合液を、蒸発させて乾燥させた。残渣を、2M NH<sub>3</sub>/MeOH溶液(5mL)で中和し、

50

シリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM / MeOH 95 : 5) により精製し、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 5 - (ジフルオロメチル) - 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 - ジオールを、白色の固体として得た (0.166g, 95.2%)。

【0200】

【化76】

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.00 (td, *J* = 54.4, 1.9 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOD) δ 167.35, 116.25 (t, *J*<sub>C,F</sub> 242.0 Hz, C-6), 89.10, 75.42 (t, *J* = 21.0 Hz), 74.74, 71.24, 69.96 (t, *J* = 4.0 Hz, C-4), 41.61, 15.09. ES/MS: 269.1 [M+1].

上記物質 (13.0g, 48.5 mmol, 220 nm) でのUV検出を伴ったLCMSでの純度97%の試料を、沸騰したEtOAc (70 mL) に溶解し、ついで、ヘキサン (約20 mL) を、いくらかの固体が現れるまで滴加した。得られた溶液を、室温に冷却させた。固体物を採取し、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 5 - (ジフルオロメチル) - 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 - ジオールを得た (10.6g, 220 nm でのUV検出を伴ったLCMSでの純度98.3%)。この物質は、この化合物についての前述のものと同一のスペクトル特性を示した。

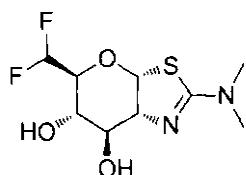
【0201】

実施例20

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 5 - (ジフルオロメチル) - 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 - ジオール

【0202】

【化77】



(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 (0.944g, 3.8 mmol) についてのDMF (5 mL) の溶液に、イミダゾール (0.8g, 12 mmol) およびTBDMSCl (0.75g, 4.97 mmol) を添加した。反応混合液を、室温で18時間攪拌し、高減圧を使用して濃縮した。粗製残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (DCM / MeOH, 95 : 5) により、シリカゲル上で精製し、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 5 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)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 - ジオールを、白色の固体として得た (0.76g, 55.2%)。

【0203】

10

20

30

40

## 【化78】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.81-3.76 (dd, *J* = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.52-3.48 (dd, *J* = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.02 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

上記物質 (0.84 g, 2.31 mmol) についてのピリジン (10 mL) の 0 の溶液に、D MAP (0.028 g, 0.23 mmol) を添加し、その後、BzCl (1.6 mL, 13.8 mmol) をゆっくり添加した。混合液を室温に温め、終夜攪拌した。反応物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液およびブラインで洗浄した。有機抽出物を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残ったピリジンを、ヘキサンと共に蒸発させた。粗製残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、2 : 3) により、シリカゲル上で分離し、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 5 - ((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)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 - ディルジベンゾエートを、泡沢状の白色の固形物として得た (0.9 g, 68.4 %)。 10

## 【0204】

## 【化79】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04-8.01 (m, 4H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 4H), 6.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.81 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.35-5.33 (dd, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.05 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

上記物質 (0.88 g, 1.54 mmol) についての乾燥 MeOH (6 mL) の溶液に、Acc1 (0.054 mL, 0.77 mmol) を、0 で添加した。反応混合液を、この温度で 30 分間攪拌し、ついで、室温で終夜攪拌した。反応混合液を、DCM (30 mL) で希釈し、10% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で中和した。DCM 層を、さらにブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。粗製残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1 : 1) により精製し、(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 - ディルジベンゾエートを、泡沢状の固形物として得た (0.57 g, 81 %)。 30

## 【0205】

## 【化80】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03-8.01 (m, 4H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 4H), 6.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.84-5.83 (dd, *J* = 4.3, 3.0 Hz, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.57 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.78-3.75 (dd, *J* = 12.4, 2.5 Hz, 1H), 3.70-3.65 (dd, *J* = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 3.03 (s, 6H). 40

上記物質 (0.57 g, 1.25 mmol) についての乾燥 DCM (10 mL) の 0 の溶液に、DMP (0.8 g, 1.88 mmol) を添加した。反応物を、0 で 10 分間攪拌し、次に室温で 1.5 時間攪拌した。開始物質が、完全に消費されたとき、反応混合液を、1 : 1 の 1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : 飽和 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) で希釈し、10 分間攪拌した。DCM 層を分取し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (ジメチルアミノ) - 5 - ホルミル - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ - [3, 2 - d] チアゾール - 6, 7 - ディルジベン 50

ゾエートを含む泡沢状の粗製固形物を生産した(0.56g、粗製物)。粗製産物を、任意の更なる精製をすることなく、次の反応に供した。

【0206】

上記物質(0.56g、粗製物)を、DCM(10mL)に取り、-78に冷却した。DAST(0.72mL、5.5mmol)を、-78で攪拌しながら滴加した。添加後、冷却槽を取り外し、反応混合液を、室温で終夜攪拌した。反応物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(15mL)で希釈した。DCM層を分取し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。粗製残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン、1:4)により精製し、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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-ジイルジベンゾエートを、泡沢状の固形物として得た(0.330g、55.2%、2工程にわたる)。

【0207】

【化81】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.06-8.01 (m, 4H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 4H), 6.38 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 5.99-5.77 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.54 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.06 (s, 6H).

10

20

上記物質(0.33g、0.69mmol)についての乾燥MeOH(8mL)の攪拌溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.073g、0.53mmol)を、0で添加した。反応混合液を室温に温め、1.5時間攪拌した。AcOH(0.5mL)を、反応混合液に添加し、内容物を濃縮した。このようにして得られたAcOHの塩を、2M NH<sub>3</sub>/MeOH溶液(8mL)で処理し、再度濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/MeOH、9:1)により精製し、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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-ジオールを、泡沢状の固形物として得た(0.1g、54%)。

【0208】

30

【化82】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.31 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.98 (td, *J*=54.1, 2.0 Hz, 1H), 4.20 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.04 (t, *J*=4.7 Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.03 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOD) δ 166.20, 116.56 (t, *J*<sub>C6,F</sub> 241.2 Hz, C-6), 91.41, 77.21, 75.57, 75.04 (t, *J*=21.0 Hz), 70.68 (t, *J*=3.3 Hz, C-4), 41.17. ES/MS: 269.1 [M+1].

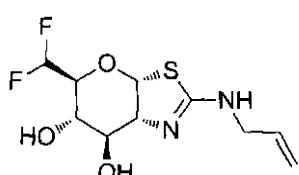
実施例21

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-(アリルアミノ)-5-(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-ジオール

40

【0209】

【化83】



DCM(300mL)における、プロパ-2-エン-1-アミン(9.2g、0.16

50

m o l ) および ( 2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R ) - 6 - ( アセトキシメチル ) - 3 - イソチオシアナトテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 , 5 - トリル トリアセテート ( 60 g, 0 . 1 5 4 m o l ) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。その後、T F A ( 8 8 g, 0 . 7 7 m o l ) を添加した。得られた溶液を、室温で終夜攪拌し、N a H C O <sub>3</sub> 水溶液でp H を 8 にしてクエンチし、D C M ( 3 × 3 0 0 m L ) で抽出した。混合した有機層を、無水N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して、残渣を得た。残渣を、D C M における 1 % ~ 2 % M e O H を使用したシリカゲルカラムにより精製し、( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( アセトキシメチル ) - 2 - ( アリルアミノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 , 7 - ジイル ジアセテートを、黄色の液体として得た ( 5 8 g, 8 4 % ) 。 ( E S, m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 3 8 7 . 0 ;

【 0 2 1 0 】

【 化 8 4 】

<sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.33 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 5.84-5.96 (m, 1H), 5.32-5.44 (m, 4H), 4.98-5.04 (m, 1H), 4.37 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 4.28-4.22 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

上記物質 ( 5 0 g, 0 . 1 3 m o l ) についての M e O H ( 3 0 0 m L ) の溶液を、K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 3 . 6 g, 0 . 2 6 m o l ) で、室温で終夜処理し、その後、B o c <sub>2</sub> O ( 5 6 g, 0 . 2 6 m o l ) および E t <sub>3</sub> N ( 1 9 . 6 g, 0 . 1 9 m o l ) を添加した。さらに 2 時間後、得られた溶液を濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、D C M における 5 % M e O H で溶出して、t e r t - ブチルアリル ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - イル ) カルバメートを、オイルとして得た ( 4 2 g, 9 0 %, 2 工程 ) 。 ( E S, m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 3 6 1 . 0 ;

【 0 2 1 1 】

【 化 8 5 】

30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.14 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 5.84-5.96 (m, 1H), 5.22-5.44 (m, 4H), 4.37-4.38 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 3H), 1.54 (s, 9H).

D C M ( 3 0 0 m L ) における、T B D M S C l ( 2 6 g, 0 . 1 7 m m o l ) 、D M A P ( 1 . 4 g, 0 . 0 1 m o l ) 、E t <sub>3</sub> N ( 2 3 . 5 g, 0 . 2 3 m m o l ) および上記物質 ( 4 2 g, 0 . 1 2 m o l ) の混合物を、4 0 で終夜攪拌した。反応混合物を、飽和N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 m L ) でクエンチし、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、D C M における 1 % ~ 2 % M e O H により溶出して、t e r t - ブチルアリル ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - イル ) カルバメートを、淡い黄色のシロップとして得た ( 4 8 g, 8 7 % ) 。 ( E S, m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 4 7 4 . 9 ;

【 0 2 1 2 】

40

## 【化86】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.84-5.93 (m, 1H), 5.22-5.32 (m, 4H), 4.65-4.67 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.20-4.22 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

0 の DCM (150 mL) における、BzCl (11.1 g, 79 mmol)、DMAP (322 mg, 2.63 mmol)、ピリジン (20.8 g, 263 mmol) および上記物質 (12.5 g, 26.3 mmol) の混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合液を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (200 mL) でクエンチし、DCM (3 × 100 mL) で抽出し、ブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して、残渣を得た。残渣を、石油エーテルにおける 10% EtOAc を使用したシリカゲルカラムにより精製し、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (アリル (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - ((tert-ブチル-ジメチルシリルオキシ) 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 - ディルジベンゾエートを、白色の固体として得た (16.5 g, 78%)。 (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 683.1;

## 【0213】

## 【化87】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05-8.10 (m, 4H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 4H), 6.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.99-6.02 (m, 2H), 5.86-5.92 (m, 1H), 5.43-5.46 (m, 1H), 5.10-5.18 (m, 2H), 4.81-4.89 (m, 1H), 4.56-4.62 (m, 2H), 3.76-3.87 (m, 3H), 1.56 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

上記物質 (7.0 g, 10.3 mmol) についての MeOH (50 mL) の溶液を、AcCl (0.5 mL, 0.07 mmol) で、室温で 3 時間処理した。反応混合液を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) および水 (200 mL) でクエンチし、DCM (3 × 50 mL) で抽出し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、石油エーテルにおける 10% EtOAc を使用したシリカゲルカラムにより精製し、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (アリル (tert-ブトキシカルボニル) 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 - ディルジベンゾエートを、白色のシロップとして得た (1.7 g, 29%)。 (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 569.0;

## 【0214】

## 【化88】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06-8.09 (m, 4H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.43-7.58 (m, 4H), 6.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.06-6.27 (m, 2H), 5.37-5.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.11-5.28 (m, 2H), 4.82-4.84 (m, 1H), 4.56-4.62 (m, 2H), 3.71-3.86 (m, 3H), 1.56 (s, 9H).

上記物質 (1.5 g, 2.6 mmol) についての DCM (30 mL) の溶液を、DMP (1.7 g, 4.0 mmol) で、室温で 2 時間処理した。得られた溶液を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) および飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) でクエンチし、DCM (3 × 50 mL) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、石油における 30% EtOAc を使用した短いシリカゲルカラムにより精製し、粗製のアルデヒドを得た (1.3 g)。粗製のアルデヒドを、DCM (20 mL) に溶解し、DAST (1.5 g, 9.3 mmol) で、-78°で処理した。室温で終

夜攪拌した後、得られた溶液を、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (50 mL) でクエンチし、DCM (3 × 50 mL) で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、石油における 10% EtOAc を使用したシリカゲルカラムにより精製し、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-(アリル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(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-ジイルジベンゾエートを、白色の固体物として得た (650 mg, 43%)。 (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 589.0;

【0215】

【化89】

<sup>1</sup>H

10

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8.03-8.13 (m, 4H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 4H), 6.11-6.14 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.95-6.09 (td,  $J$  = 54.3 Hz, 2.8 Hz, 1H), 5.19-5.25 (m, 2H), 4.44-4.45 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 2H), 4.10-4.18 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

上記物質 (200 mg, 0.34 mmol) についての MeOH (15 mL) の溶液を、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 mg, 0.07 mmol) で、室温で 3 時間処理した。反応混合液を、酢酸で中和し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、DCM における 1% ~ 2% MeOH で溶出して、tert-ブチルアリル ((3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-6, 7-ジヒドロキシ-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) カルバメートを、黄色のオイルとして得た (150 mg, 76%)。 (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 381.0;

【0216】

【化90】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.13 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.95-6.09 (m, 1H), 5.19-5.25 (m, 2H), 4.44-4.45 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 2H), 4.10-4.18 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

上記物質 (150 mg, 0.39 mmol) についての DCM (18 mL) の溶液を、TFA (1.8 mL) で、室温で終夜処理した。反応混合液を濃縮して、残渣を得た。残渣を、 $\text{NH}_4\text{OH}$  (0.5 mL, 25% ~ 28%、w/v) で中和し、Prep-HPLC により下記条件 (Agilent 1200 prep HPLC; カラム: SunFire Prep C18、19 × 50 mm 5  $\mu$ m; 移動相: 0.03%  $\text{NH}_4\text{OH}$  および  $\text{CH}_3\text{CN}$  を含む水 ( $\text{CH}_3\text{CN}$  10 分間で 10% から 45% まで; 検出器: UV 220 nm)) で精製し、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-(アリルアミノ)-5-(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-ジオールを、白色の固体物として得た (16.6 mg, 15%)。 [M + H]<sup>+</sup> 281.0;

【0217】

【化91】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  6.20 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 6.14-6.16 (m, 1H), 5.74-5.78 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 5.04-5.10 (m, 2H), 4.20-4.24 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.04-4.07 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 3.66-3.86 (m, 4H).

## 実施例 22

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-アミノ-5-(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-ジオール

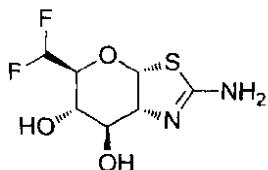
30

40

50

【0218】

【化92】



(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-(アリル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(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-ジイルジベンゾエート(900mg、1.53mmol)についての1,4-ジオキサン(30mL)の溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(347mg、0.30mmol)、HCO<sub>2</sub>H(384mg、8.35mmol)およびEt<sub>3</sub>N(846mg、8.38mmol)を、10でN<sub>2</sub>雰囲気において添加した。60で20分間後、さらに、HCO<sub>2</sub>H(1.4g、30.3mmol)を、添加した。60で終夜攪拌した後、反応混合液を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、DCM(3×30mL)で抽出し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、ヘキサンにおける10%EtOAcで溶出して、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(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-ジイルジベンゾエートを、白色のシロップとして得た(600mg、72%)。 (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 549.0;

【0219】

【化93】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07-8.14(m, 4H), 7.60-7.65(m, 2H), 7.51-7.59(m, 4H), 6.34(d, J=8.7Hz, 1H), 5.82-6.20(td, J=54.0Hz, 2.7Hz, 1H), 5.83-5.85(m, 1H), 5.61-5.64(m, 1H), 4.59-4.63(m, 1H), 4.05-4.18(m, 1H), 1.53(s, 9H).

30

上記物質(600mg、1.1mmol)についてのMeOH(50mL)の溶液を、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(45mg、0.33mmol)で、室温で3時間処理した。反応混合液を、AcOHの添加により中和し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、DCMにおける1%~5%MeOHで溶出して、tert-ブチル(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロキシ-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-2-イルカルバメートを、固体として得た(300mg、81%)。 (ES, m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 341.0;

【0220】

【化94】

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.17(d, J=6.6Hz, 1H), 5.85-6.21(td, J=51.6Hz, 2.7Hz, 1H), 3.84-4.16(m, 4H), 1.56(s, 9H).

40

上記物質(135mg、0.4mmol)についてのDCM(10mL)の溶液を、TFA(1mL)で、室温で終夜処理した。溶媒を除去して、残渣を得た。残渣を、MeOH(5mL)に溶解し、高濃度NH<sub>4</sub>OH(0.5mL、25%~28%、w/v)で中和した。Prep-HPLCにより下記条件[(Agilent 1200) : カラム、

50

X - B r i d g e C 1 8 ; 移動相、0.05% NH<sub>4</sub> OH および CH<sub>3</sub>CN を含む水における 50 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (CH<sub>3</sub>CN 10 分間で 5% から 20% まで) ; 検出器、220 nm UV] で濃縮、精製して、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - アミノ - 5 - (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 - ジオールを、白色の固体として得た (26.7 mg, 27%)。 (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 240.9;

【0221】

【化95】

<sup>1</sup>H NMR

10

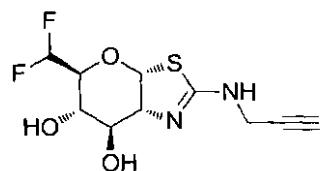
(CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 6.28 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.50-6.14 (td, J = 54.3 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.02-4.05 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H).

実施例 2 3

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - (プロパ - 2 - イニルアミノ) - 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

【0222】

【化96】



(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 5 - (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 ジベンゾエート (800 mg, 1.46 mmol) および 3 - プロモプロパ - 1 - イン (538 mg, 4.56 mmol) についての DMF (15 mL) の溶液を、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (125 mg, 0.91 mol) で、室温で終夜処理した。反応混合液を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (30 mL) でクエンチし、DCM (3 × 10 mL) で抽出し、ブライン (3 × 10 mL) で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して、残渣を得た。残渣を、石油エーテルにおける 10% EtOAc を使用したシリカゲルカラムにより精製し、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (tert - プトキシカルボニル (プロパ - 2 - イニル) アミノ) - 5 - (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 ジベンゾエートを含む混合物を、淡い黄色の固体として得た (210 mg)。混合物を、さらに精製をすることなく、次の反応に使用した。 (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 587.0。

【0223】

上記混合物 (210 mg, 0.36 mmol) についての MeOH (10 mL) の溶液を、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14.8 mg, 0.11 mmol) で、25 で 2 時間処理し、その後、AcOH で中和した。揮発性物質を除去して、残渣を得た。残渣を、石油エーテルにおける 20% EtOAc を使用したシリカゲルカラムにより精製し、tert - プチル (3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 5 - (ジフルオロメチル) - 6, 7 - ジヒドロキシ - 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 (プロパ - 2 - イニル) カルバメートを含む混合物 (125 mg) を得た。 (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 379.0。

【0224】

上記混合物 (50 mg, 0.1 mmol) についての THF (10 mL) の溶液を、M

20

30

40

50

e M g C l ( 0 . 3 m L 、 1 m m o l 、 T H F における 3 M ) で、 1 0 で終夜処理した。反応物を、飽和 N H 4 C l 水溶液 ( 1 m L ) でクエンチし、濃縮して、残渣を得た。残渣を、 D C M における 1 0 % M e O H に溶解し、短いシリカゲルカラムに通してろ過した。 P r e p - H P L C により下記条件 [ ( A g i l e n t 1 2 0 0 p r e p H P L C ) : カラム、 S u n F i r e P r e p C 1 8 × 5 0 m m 5 μ m ; 移動相、 C H 3 C N を含む H 2 O ( C H 3 C N 5 分間で 4 0 % から 6 0 % まで ) ; 検出器、 U V 、 2 2 0 n m ] で濃縮し、精製して、 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( プロパ - 2 - イニルアミノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 , 7 - ジオールを得た ( 2 2 m g 、 H P L C による動きの速い異性体 ) 。 ( E S 、 m / z ) : [ M + H ] + 2 7 9 . 0 ; 10

【 0 2 2 5 】

【 化 9 7 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.37

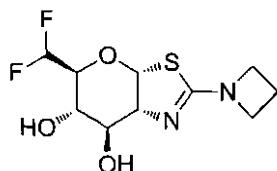
(broad, 1H), 6.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.76-6.28 (td, *J* = 53.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.96-4.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.05-4.09 (m, 1H), 3.85-3.99 (m, 3H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.13 (s, 1H).

実施例 2 4

( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) - 5 - ( ジフルオロメチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 , 7 - ジオール 20

【 0 2 2 6 】

【 化 9 8 】



30

D C M ( 5 0 0 m L ) における、 E t 3 N ( 1 8 . 7 g 、 1 8 5 m m o l ) 、アゼチジン塩酸塩 ( 1 2 g 、 1 2 9 m m o l ) および ( 2 S , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R ) - 6 - ( アセトキシメチル ) - 3 - イソチオシアナトテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 , 5 - トリル トリアセテート ( 4 8 g 、 1 2 3 m m o l ) についての混合物を、室温で 2 時間攪拌し、その後、 T F A ( 5 6 g 、 4 9 3 m m o l ) を添加した。得られた溶液を、室温で終夜攪拌し、 N a H C O 3 で中和し、 D C M ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、石油における 3 0 % E t O A c で溶出して、 ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( アセトキシメチル ) - 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 , 7 - ジイル ジアセテートを、淡い黄色のシロップとして得た ( 3 6 g 、 7 5 % ) 。 ( E S 、 m / z ) : [ M + H ] + : 3 8 6 . 9 ; 40

【 0 2 2 7 】

【 化 9 9 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

C D C l 3 ) δ 6.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.44-5.47 (m, 1H), 4.95-4.99 (m, 1H), 4.36 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.05-4.18 (m, 6H), 3.86-3.92 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 9H).

上記物質 ( 3 6 g 、 9 3 m m o l ) についての M e O H ( 2 0 0 m L ) の溶液を、 K 2 50

C O<sub>3</sub> ( 5 . 1 4 g、 3 7 m m o l ) で、 室温で 4 時間処理した。得られた溶液を、 短いシリカゲルカラムに通してろ過し、 ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 , 7 - ジオールを、 淡い黄色のシロップとして得た ( 2 1 g、 8 7 % )。 ( E S 、 m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> : 2 6 1 . 0 ;

【 0 2 2 8 】

【 化 1 0 0 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 3.70 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 3H), 2.21-2.51 (m, 2H).

上記物質 ( 3 4 g、 1 3 1 m m o l ) 、 E t<sub>3</sub>N ( 2 0 . 2 g、 0 . 2 m o l ) および D M A P ( 0 . 5 g、 4 m m o l ) についての D C M ( 2 0 0 m L ) の溶液に、 T B D M S C 1 ( 2 1 . 6 g、 1 4 3 m m o l ) を添加した。 1 5 で終夜攪拌した後、 反応混合液を、 飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 0 m L ) の添加によりクエンチし、 D C M ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出し、 無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、 減圧下で濃縮して、 残渣を得た。 残渣を、 D C M における 2 % M e O H を使用するシリカゲルカラム上で精製し、 ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) - 5 - ( ( t e r t - プチルジメチルシリルオキシ ) メチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 , 7 - ジオールを、 固形物として得た ( 3 2 g、 6 5 % )。 ( E S 、 m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> : 3 7 5 . 0 ;

【 0 2 2 9 】

【 化 1 0 1 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.04-4.09 (m, 5H), 3.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

上記物質 ( 3 . 0 g、 8 . 0 m m o l ) についての D M F ( 4 0 m L ) の溶液を、 N a H ( 1 . 5 g、 3 7 . 5 0 m m o l ) で、 室温で 3 0 分間処理し、 その後、 B z C 1 ( 3 . 3 6 g、 2 4 m m o l ) を添加した。 得られた溶液を、 1 5 で終夜攪拌し、 水 / 氷 ( 1 0 0 m L ) でクエンチし、 D C M ( 3 × 5 0 m L ) で抽出し、 ブライン ( 3 × 2 0 m L ) で洗浄し、 無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、 濃縮して、 残渣を得た。 残渣を、 石油エーテルにおける 1 0 % E t O A c を使用するシリカゲルカラムにより精製し、 ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) - 5 - ( ( t e r t - プチルジメチルシリルオキシ ) メチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 , 7 - ジイル ジベンゾエートを、 淡い黄色のオイルとして得た ( 1 . 3 8 g、 3 0 % )。 ( E S 、 m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> : 5 8 3 . 0 ;

【 0 2 3 0 】

【 化 1 0 2 】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05-8.09 (m, 4H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 4H), 6.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.84-5.96 (m, 1H), 5.37 (dd, *J* = 2.1, 1.5 Hz, 1H), 4.59-4.61 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 5H), 3.78-3.93 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

上記物質 ( 1 . 3 g、 2 . 2 m m o l ) についての M e O H ( 1 0 m L ) の溶液を、 A c C 1 ( 1 m L、 0 . 4 5 m m o l ) で、 1 5 で終夜処理した。 反応物を、 飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 m L ) でクエンチし、 D C M ( 3 × 4 0 m L ) で抽出し、 無水 N a<sub>2</sub>

10

20

40

50

30

$\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、石油エーテルにおける 20% EtOAc で溶出して、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 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 - ジイル ジベンゾエートを、固体物として得た (0.42g, 40%)。 (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> : 469.0;

【0231】

【化103】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04-8.11 (m, 4H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 4H), 6.48 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.92 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.11-4.18 (m, 4H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.69-3.68 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 2H).

上記物質 (400mg, 0.85mmol) についての DCM (20mL) の溶液を、 DMP (600mg, 1.41mmol) で、0 で 10 分間処理し、さらに 25-2 時間処理した。得られた溶液を、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10mL) および飽和  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  水溶液 (10mL) でクエンチし、 DCM (3 × 20mL) で抽出し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、 DCM (20mL) に溶解し、 DAST (5mL, 4.48mmol) で、-78 で処理した。得られた溶液を、 15 で終夜攪拌し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10mL) でクエンチした。有機層を分取し、得られた水層を、 DCM (2 × 20mL) で抽出した。混合した有機層を、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテルにおける 20% EtOAc を使用したシリカゲルカラムにより精製し、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - (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 ジベンゾエートを、淡い黄色のオイルとして得た (240mg, 46%)。 (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> : 488.9;

【0232】

【化104】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03-8.13 (m, 4H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 4H), 6.48 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.94-5.96 (m, 2H), 5.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.07-4.17 (m, 4H), 2.43-2.51 (m, 2H).

上記物質 (110mg, 0.23mmol) についての MeOH (10mL) の溶液を、  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20mg, 0.14mmol) で、25 で 2 時間処理し、ついで、  $\text{AcOH}$  で中和した。揮発性物質を除去して、残渣を得た。残渣を、 DCM における 10% MeOH を使用したシリカゲルカラムにより精製し、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - (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 - ジオールを、白色の固体物として得た (24mg, 22%)。 (ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> : 280.9;

【0233】

【化105】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.82-6.00 (td, J = 54.0 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.97-4.04 (m, 5H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 2.29 (m, 2H).

10

20

30

40

50

上記で概要を説明したスキームおよび実施例に類似する手順に基づき、下記実施例を合成した。

【0234】

【表5】

表 5

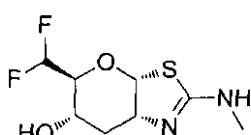
実施例	構造	名称
25		(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-2-(メチルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール
26		(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-2-(プロピルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6, 7-ジオール

実施例 27

(3aR, 5S, 6S, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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-オール

【0235】

【化106】



無水DMF(30mL)における、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-6-(ベンゾイルオキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-7-ヒドロキシ-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)メチルベンゾエート(5.00g、9.24mmol)およびthio-CDI(90%tech、3.40g、19.1mmol)の混合物を、95で4時間攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン、1:10から2:3)により、シリカゲル上で精製し、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-7-((1H-イミダゾール-1-カルボノチオイル)オキシ)-5-((ベンゾイルオキシ)メチル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(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-イルベンゾエートを、淡い黄色の固体として得た(5.60g、93%)。

【0236】

10

20

30

40

50

## 【化107】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.38-6.37 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.56 (td, *J* = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.58 (dd, *J* = 3.2, 12.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 5.1, 12.1 Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

混合した無水トルエン / THF (50 / 50 mL) における、上記物質 (5.60 g, 8.59 mmol)、Bu<sub>3</sub>SnH (5.84 g, 17.0 mmol) および ABCN (0.15 g, 0.60 mmol) の混合物を、90°で16時間攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1:10から1:2) により、シリカゲル上で精製し、((3aR, 5R, 6S, 7aR)-6-(ベンゾイルオキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル) (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-5-イル)メチルベンゾエートを、白色の固体物として得た (3.20 g, 70%)。

## 【0237】

## 【化108】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03-7.98 (m, 4H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 4H), 6.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 3H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 1.56 (s, 9H).

実施例32に記載の手順に従って、上記物質 (3.20 g, 6.10 mmol) を、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を使用して、ベンゾイル脱保護した。フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (MeOH / DCM、1:50から1:20) により、シリカゲル上で精製した後、tert-ブチル ((3aR, 5R, 6S, 7aR)-6-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) (メチル)カルバメートを、白色の固体物として得た (1.82 g, 94%)。

## 【0238】

## 【化109】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.84 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

実施例32に記載の手順に従って、上記物質 (1.82 g, 5.74 mmol) を、モノ-TBDM保護した。フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1:10から1:2) により、シリカゲル上で精製した後、tert-ブチル ((3aR, 5R, 6S, 7aR)-5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-6-ヒドロキシ-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) (メチル)カルバメートを、無色の粘着性のオイルとして得た (2.30 g, 93%)。

## 【0239】

## 【化110】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.41 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

実施例32に記載の手順に従って、上記物質 (2.78 g、6.45 mmol) を、BnBrを使用して、ベンジル保護した。フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1:10から1:4)により、シリカゲル上で精製した後、tert-ブチル(((3aR,5R,6S,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)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)(メチル)カルバメートを、無色の粘着性のオイルとして得た (2.7 g、80%)。 10

## 【0240】

## 【化111】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 6.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H). 20

実施例32に記載の手順に従って、上記物質 (2.70 g、5.30 mmol) を、TBAFを使用して、シリル脱保護した。フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1:5から1:1)により、シリカゲル上で精製した後、tert-ブチル(((3aR,5R,6S,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-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)(メチル)カルバメートを、無色の粘着性の泡状物質として得た (2.0 g、93%)。 30

## 【0241】

## 【化112】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 6.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H). 40

実施例32に記載の手順に従って、上記物質 (0.663 g、1.62 mmol) を、DMPを使用して、アルデヒドに酸化した。フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1:10から2:3)により、シリカゲル上で精製した後、tert-ブチル(((3aR,5S,6S,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-5-ホルミル-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)(メチル)カルバメートを、白色の泡状物質として得た (0.57 g、86%)。 40

## 【0242】

## 【化113】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.63 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 6.04 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.07 (d, *J* = 6.4 Hz), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.53 (s, 9H).

実施例32に記載の手順に従って、上記物質 (0.550 g, 1.35 mmol) を、DASTで処理した。フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc/ヘキサン、1 : 10 から 1 : 3) により、シリカゲル上で精製した後、tert-ブチル ((3aR, 5S, 6S, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-5-(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-2-イル) (メチル)カルバメートを、淡い黄色の粘着性のオイルとして得た (0.48 g, 83%).

## 【0243】

## 【化114】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.27 (m, 5H), 6.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.79 (dt, *J* = 2.2, 54.7 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.43-3.40 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.53 (s, 9H).

実施例32に記載の手順に従って、上記物質 (0.480 g, 1.12 mmol) を、BCl<sub>3</sub>を使用して脱保護した。フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (MeOHにおける1.0M NH<sub>3</sub>/DCM、1 : 12) により、シリカゲル上で精製した後、(3aR, 5S, 6S, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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-オールを、淡い黄色の粘着性の固体として得た (0.24 g, 87%).

## 【0244】

## 【化115】

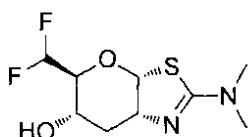
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.91 (dt, *J* = 2.6, 54.4 Hz, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 163.35, 116.00 (t, *J* = 241.0 Hz), 91.12, 74.97 (t, *J* = 42.7 Hz), 70.00, 64.54 (t, *J* = 3.6 Hz), 34.19, 30.79; MS, m/z = 239.0 (M + I).

## 実施例28

(3aR, 5S, 6S, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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-オール

## 【0245】

## 【化116】



(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-((tert-butylsilyl)ジメチルシリル)オキシ)-5-((tert-butylsilyl)ジメチルシリル)オキシ)メチル-2-(ジメ

チルアミノ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 - オール ( 4 . 2 6 g 、 8 . 9 5 mmol ) についての無水 D M F ( 3 0 mL ) の溶液に、 B n B r ( 1 . 6 8 g 、 9 . 8 4 mmol ) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 0 . 3 3 0 g 、 0 . 8 9 5 mmol ) を添加した。 N a H ( 6 0 % 、 0 . 4 3 0 g 、 1 0 . 7 4 4 mmol ) を何回かに分けて、 0 で添加し、ついで、反応物を、この温度で 2 時間攪拌した。混合液を、水 ( 2 0 0 mL ) で希釈し、 E t 2 O ( 2 × 1 0 0 mL ) で抽出した。混合した抽出液を、ブライン ( 1 0 0 mL ) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、 ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) - 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) メチル ) - N , N - デメチル - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - アミンを約 8 0 % で含む混合物を得た ( 5 . 0 6 g 、 1 0 0 % ) 。混合物は、シリカゲルカラム上で分離できなかった。この混合物を、直接次の反応に供した。

## 【 0 2 4 6 】

上記物質 ( 9 . 8 9 g 、 1 7 . 5 mmol ) についての M e O H ( 1 0 0 mL ) の 0 の溶液に、 A c C l ( 6 . 2 1 mL 、 8 7 . 4 mmol ) を添加した。混合液を、室温で 1 6 時間攪拌した。溶媒を、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラム上で精製し、 D C M における 2 % ~ 5 % 2 M N H 3 M e O H 溶液で溶出して、 ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 2 - ( デメチルアミノ ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 7 - オールを得た ( 4 . 5 8 g 、 7 8 % ) 。 M S m / z 3 3 9 . 1 ( M + 1 、 1 0 0 % ) 。

## 【 0 2 4 7 】

上記物質 ( 4 . 5 8 g 、 1 3 . 6 mmol ) およびイミダゾール ( 2 . 7 6 g 、 4 0 . 7 mmol ) についての無水 D M F ( 3 0 mL ) の 0 の溶液に、 T B D M S C l ( 2 . 4 5 g 、 1 6 . 3 mmol ) を添加した。混合液を、室温で 2 1 時間攪拌した。反応物を、水 ( 2 0 0 mL ) で希釈し、 E t 2 O ( 2 × 1 0 0 mL ) で抽出した。混合した抽出液を、ブライン ( 1 0 0 mL ) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させた。溶媒を、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラム上で精製し、 D C M における 1 % ~ 3 % 2 M N H 3 M e O H 溶液で溶出して、 ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) メチル ) - 2 - ( デメチルアミノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 7 - オールを得た ( 5 . 8 0 g 、 9 5 % ) 。 M S m / z 4 5 3 . 2 ( M + 1 、 1 0 0 % ) ；

## 【 0 2 4 8 】

## 【 化 1 1 7 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-7.37 (m, 5H), 6.37 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.09-4.13 (m, 1H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 8.7 Hz, 6.4 Hz, 1H), 2.98 (s, 6H), 0.897 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.052 (s, 3H), 0.056 (s, 3H)。

無水 D M F ( 3 0 mL ) における、上記物質 ( 5 . 8 0 g 、 1 2 . 8 mmol ) および t h i o - C D I ( 9 0 % t e c h 、 4 . 5 7 g 、 2 3 . 1 mmol ) の混合物を、 9 0 で 2 . 5 時間攪拌した。冷却後、混合液を、水 ( 2 0 0 mL ) で希釈し、 E t 2 O ( 2 × 1 0 0 mL ) で抽出した。混合した抽出液を、ブライン ( 1 0 0 mL ) で洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させた。溶媒を、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラム上で精製し、ヘキサンにおける 3 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c で溶出して、 O - ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) メチル ) - 2 - ( デメチルアミノ ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-7-イル)1H-イミダゾール-1-カルボチオアートを得た(6.51g、90%)。MS m/z 563.2 (M+1、100%);

【0249】

【化118】

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.36 (brs, 1H), 6.31 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.64-3.74 (m, 3H), 3.03 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

10

無水THF (100mL) における、上記物質 (6.51g、11.6mmol)、水素化トリブチルスズ (7.47g、25.7mmol) およびABCN (0.313g、1.28mmol) の混合物を、還流で17時間加熱した。冷却後、溶媒を、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、ヘキサンにおける50%~80% EtOAcで溶出して、(3aR, 5R, 6S, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-N,N-ジメチル-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-2-アミンを、白色の固形物として得た(4.07g、81%)。MS m/z 437.2 (M+1、100%);

20

【0250】

【化119】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24-7.37 (m, 5H), 6.25 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 4H), 2.99 (s, 6H), 2.25 (brs, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

上記物質 (4.07g、9.33mmol) についてのMeOH (50mL) の0%の溶液に、AccI (1.33mL、18.7mmol) を添加した。混合液を、室温で16時間攪拌した。溶媒を、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラム上で精製し、DCMにおける3%~5% 2M NH<sub>3</sub> MeOH溶液で溶出して、((3aR, 5R, 6S, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-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-5-イル)メタノールを得た(2.78g、91%)。MS m/z 323.1 (M+1、100%);

30

【0251】

【化120】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25-7.36 (m, 5H), 6.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.86 (br s, 1H).

40

DMSO (0.875g、11.2mmol) についての、N<sub>2</sub>下での-78°の無水DCM (15mL) の溶液に、塩化オキサリル (1.316g、10.36mmol) を滴加した。混合液を、約-30°で30分間攪拌し、再度-78°に冷却した。上記物質 (1.39g、4.32mmol) についての無水DCM (15mL) の溶液を、滴加した。約-30°で2時間攪拌した後、反応混合液を、-78°に冷却し、Et<sub>3</sub>N (1.74g、17.3mmol) を添加した。混合液を、約-30°でさらに30分間攪拌し

50

ついで、水(50mL)でクエンチした。有機層を取得し、水層をDCM(2×20mL)で抽出した。混合した抽出液を、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製の(3aR, 5S, 6S, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-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-5-カルバルデヒドを、黄色の泡状物質として得た(1.24g)。MS m/z 353.1 (M+23, 100%)。

## 【0252】

上記粗製物質(200mg)についての無水DCM(5mL)の0の溶液に、ビス(2-メトキシエチル)三フッ化アミノ硫黄(0.553g, 2.50mmol)を添加した。混合液を、室温で27時間攪拌した。反応物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)でクエンチし、ついで、EtOAc(2×10mL)で抽出した。混合した抽出液を、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン、2:1から5:1)により精製し、(3aR, 5S, 6S, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-5-(ジフルオロメチル)-N,N-ジメチル-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-2-アミンを、淡い黄色の泡状物質として得た(0.050g, 23%, 2工程)。MS m/z 343.1 (M+1, 100%)。

## 【0253】

上記物質(0.049g, 0.14mmol)についてのDCM(2mL)の-78の溶液に、BCl<sub>3</sub>についてのDCMの溶液(1.0M, 0.19mL, 0.19mmol)を添加した。混合液を、ゆっくり室温に温め、18時間攪拌した。反応物を、再度-78に冷却し、1:1のMeOH-DCMの混合液(2mL)を滴加して、反応をクエンチした。溶媒を蒸発させ、残渣を、MeOHで3回以上処理した。粗製産物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、DCMにおける1%~2% 2M NH<sub>3</sub> MeOH溶液で溶出して、(3aR, 5S, 6S, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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-オールの産物を、白色の固体として得た(0.0193g, 53%)。MS m/z 253.1 (M+1, 100%)；

## 【0254】

## 【化121】

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.93 (td, *J* = 54.4 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.12-2.16 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOD) δ 165.06, 115.86 (t, *J* = 192.8 Hz), 91.48, 74.91 (t, *J* = 17.1 Hz), 70.02, 64.40 (t, *J* = 2.8 Hz), 40.31, 34.09.

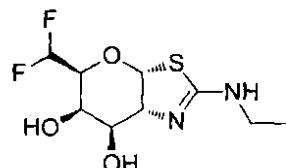
## 実施例29

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-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-ジオール

40

## 【0255】

## 【化122】



tert-ブチル((3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-6, 7-ジヒドロキシ-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2

50

- d ] チアゾール - 2 - イル) (エチル)カルバメート (500 mg, 1.3 mmol) およびイミダゾール (227 mg, 4 mmol) についての DMF (20 mL) の溶液を、TBDMSCl (611 mg, 4 mmol) で、40 で 3 時間処理した。ついで、得られた溶液を、室温に冷却し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (50 mL) でクエンチし、DCM (3 × 20 mL) で抽出し、ブライン (3 × 10 mL) で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、石油エーテルにおける 5% ~ 10% EtOAc で溶出して、tert-ブチル (3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR) - 7 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - (ジフルオロメチル) - 6 - ヒドロキシ - 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)カルバメートを、淡い黄色のシロップとして得た (420 mg, 64%)。 (ES, m/z) : [M + 1] + 483.0 ;

【0256】

【化123】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.87 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 5.98 (td,  $J$  = 55.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.10-3.91 (m, 5H), 3.77-3.70 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.21 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.15 (s, 3H).

上記物質 (440 mg, 0.9 mmol) についての DCM (20 mL) の溶液を、DMP (587 mg, 1.4 mmol) で、室温で 1 時間処理した。反応混合液を、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 mL) および次亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL) の混合液でクエンチした。有機層を取得し、水層を、DCM (3 × 20 mL) で抽出した。混合した有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。ろ過後、ろ液を濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、石油エーテルにおける 5% EtOAc で溶出して、tert-ブチル (3aR, 5S, 7R, 7aR) - 7 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 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)カルバメートを、白色のシロップとして得た (370 mg, 84%)。 (ES, m/z) : [M + 1] + 481.0 ;

【0257】

【化124】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.20 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.08 (td,  $J$  = 52.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.69 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J$  = 6.9 Hz, 3.9 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.14 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.13 (s, 3H).

上記物質 (400 mg, 0.8 mmol) についての MeOH (5 mL) の溶液を、NaBH<sub>4</sub> (63 mg, 1.7 mmol) で、室温で 2 時間処理した。反応混合液を、水 (20 mL) でクエンチし、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。混合した有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、石油エーテルにおける 10% EtOAc で溶出して、tert-ブチル (3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR) - 7 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - (ジフルオロメチル) - 6 - ヒドロキシ - 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)カルバメートを、白色のシロップとして得た (103 mg, 25%)。 (ES, m/z) : [M + 1] + 483.0 ;

【0258】

## 【化125】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.06 (td, *J* = 70.2 Hz, 6.6 Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.18 (s, 3H).

上記物質 (20 mg、0.04 mmol) についての MeOH (10 mL) の溶液に、乾燥 HCl 1 ガスで、飽和するまで 0 度でバーリングした。得られた溶液を、室温で 3 時間攪拌した。揮発性物質を除去して、残渣を得た。残渣を、MeOH (2 mL) に溶解し、高濃度 NH<sub>4</sub>OH (1 mL) で中和した。減圧下で濃縮した後、粗製産物を、短いシリカゲルカラムで精製し、DCM における 10% MeOH で溶出して、(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR) - 5 - (ジフルオロメチル) - 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 - ジオールを、白色の固体として得た (10 mg、90%)。 (ES, m/z) : [M + 1]<sup>+</sup> 269.0;

## 【0259】

## 【化126】

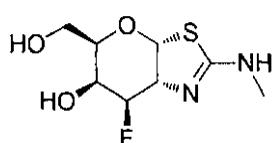
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.97 (td, *J* = 56.1, 6.3 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

## 実施例 30

(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 7 - フルオロ - 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 - オール

## 【0260】

## 【化127】



tert - ブチル ((3aR, 5R, 7R, 7aR) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 7 - フルオロ - 6 - オキソ - 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) (メチル)カルバメート (2.57 g、5.72 mmol) についての乾燥 MeOH (50 mL) の 0 度の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (0.295 g、7.80 mmol) を添加した。混合液を 0 度で 20 分間攪拌した後、ドライアイスの小片を添加し、溶媒を蒸発させた。残渣を、DCM (50 mL) に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を取得し、水層を、DCM (2 × 30 mL) で抽出した。混合した抽出液を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc : ヘキサン、1 : 10 から 1 : 3) により、シリカゲル上で精製し、tert - ブチル ((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 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) (メチル)カルバメートを、粘着性のオイルとして得た (0.95 g、37%)。

## 【0261】

## 【化128】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.84 (ddd, *J* = 3.2, 6.7, 48.2 Hz, 1H), 4.45 (td, *J* = 6.7, 16.6 Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (s, br., 1H, (OH)), 1.53 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.093 (s, 3H), 0.087 (s, 3H).

上記物質 (0.110 g、0.244 mmol) についての乾燥 MeOH (4 mL) の溶液に、HCl 1 ガスを 30 秒間バーリングした。混合液を、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、残渣を、MeOH における 1.0 M NH<sub>3</sub> で中和し、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (MeOH における 1.0 M NH<sub>3</sub> / DCM、1 : 9) により、シリカゲル上で精製し、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR) - 7 - フルオロ - 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 - オールを、白色の固体として得た (0.043 g、89%)。 10

## 【0262】

## 【化129】

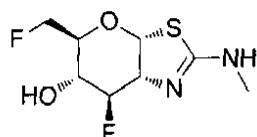
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.38 (dd, *J* = 1.0, 6.7 Hz, 1H), 4.65 (ddd, *J* = 3.3, 7.8, 48.2 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 2.83 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.87, 94.77 (d, *J* = 182.5 Hz), 91.73 (d, *J* = 7.8 Hz), 75.66 (d, *J* = 5.8 Hz), 69.89 (d, *J* = 21.0 Hz), 67.01 (d, *J* = 27.6 Hz), 61.81 (d, *J* = 3.1 Hz), 30.30; MS, (ES, *m/z*) [M+H]<sup>+</sup> 237.1. 20

## 実施例 3 1

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR) - 7 - フルオロ - 5 - (フルオロメチル) - 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 - オール

## 【0263】

## 【化130】



(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 (80.00 g, 341.6 mmol) についての DMF (500 mL) の溶液に、DIPEA (8 mL)、MeOH (8 mL) および Boc<sub>2</sub>O (100.0 g, 458.7 mmol) を、順次添加した。懸濁液を、室温で 6 時間攪拌すると、透明な溶液となった。室温、減圧下で、MeOH および *tert*-ブタノールを除去することで、溶液の容積をおよそ 100 mL まで減少させた後、溶液を、冷却槽で冷却し、イミダゾール (92.9 g, 1.36 mol) および T B D M S C l (155 g, 1.03 mol) を、順次添加した。室温で終夜攪拌した後、混合液を、ブライン (1.5 L) で希釈した。抽出を、Et<sub>2</sub>O で 3 回行った (500 mL および 2 × 300 mL)。混合したエーテル抽出液を、ブライン (1 L) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、2 バッヂの残渣を混合し、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、2 : 11) により、シリカゲル上で精製し、*tert*-ブチル ((3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 7 - ((*tert*-ブチルジメチルシリル 40

40

50

) オキシ) - 5 - ( ( ( t e r t - プチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 6 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - イル) (メチル) カルバメートを、白色の結晶性固体として得た ( 1 3 6 g 、 7 1 % )。

【 0 2 6 4 】

【 化 1 3 1 】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.29 (s, br. 1H), 4.06-4.05 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.915 (s, 9H), 0.893 (s, 9H), 0.161 (s, 3H), 0.149 (s, 3H), 0.068 (s, 6H).

10

上記物質 ( 9 4 . 3 0 g 、 1 6 7 . 5 m m o l ) および D M A P ( 0 . 5 0 g 、 4 . 1 m m o l ) についてのピリジン ( 3 5 0 m L ) の 0 の溶液に、 B z C 1 ( 2 8 . 3 g 、 2 0 1 m m o l ) を添加した。混合液を、室温で終夜攪拌し、 B z C 1 のさらなる量 ( 6 . 9 0 g 、 4 9 . 1 m m o l ) を添加し、混合液を室温で、さらに 3 時間攪拌した。 M e O H ( 2 0 m L ) を添加し、混合液を、さらに 3 0 分間攪拌した。混合液を、ブライン ( 1 L ) で希釈し、混合した E t O A c / ヘキサンで 3 回抽出した ( 1 : 4 ; 6 0 0 m L , 2 0 0 m L および 1 0 0 m L )。混合した抽出液を、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、全 3 バッチの混合した残渣を、 M e O H における 1 . 5 M H C l ( 1 . 0 L ) で、室温で 1 6 時間処理した。ついで、溶媒を室温、減圧下で除去し、白色の固体物を得た。 D C M ( 1 . 6 h ) における白色の固体物に、 D I P E A ( 1 0 0 m L ) および B o c <sub>2</sub> O ( 1 0 9 g 、 5 0 0 m m o l ) を、順次添加した。ついで、混合液を、室温で 4 日間攪拌した。反応混合液を、飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液 ( 1 L ) およびブライン ( 1 L ) で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させた。(混合した洗浄水溶液を、飽和 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 水溶液で、p H = 約 9 に塩基性化し、 D C M ( 5 × 1 5 0 m L ) で抽出した。混合した D C M 抽出液を、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶液を、 B o c <sub>2</sub> O ( 3 0 g ) で 5 時間処理した。飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液 ( 1 L ) およびブライン ( 1 L ) で洗浄した後、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させた。)。全ての D C M 抽出液を、混合した。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 4 から 3 : 2 ) により、シリカゲル上で精製し、 ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( ( t e r t - プトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 7 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 - イル ベンゾエートを、白色の固体物として得た ( 5 6 . 5 g 、 7 7 % )。

20

【 0 2 6 5 】

【 化 1 3 2 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00-7.98 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.49 (s, br., 1H), 3.34 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

30

上記物質 ( 5 0 0 m g 、 1 . 1 m m o l ) についての D C M ( 1 5 m L ) の溶液に、 D A S T ( 1 . 1 g 、 6 . 8 m m o l ) を、窒素雰囲気下の - 7 8 で添加した。室温で終夜攪拌した後、反応混合液を、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 3 0 m L ) でクエンチし、 D C M ( 3 × 1 5 m L ) で抽出し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、石油エーテルにおける 1 0 % ~ 3 0 % E t O A c で溶出して、 ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( t e r t - プトキシカルボニル (メチル) アミノ) - 7 - フルオロ - 5 - (フルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 - イル ベンゾエートを、

40

50

淡い黄色のオイルとして得た (370 mg、73%)。 (ES、m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 443.0;

【0266】

【化133】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02-8.01 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.59-7.44 (m, 2H), 6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.44-5.26 (m, 2H), 4.62-4.60 (m, 2H), 4.58-4.46 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).

上記物質 (170 mg、0.4 mmol) についての THF (10 mL) の溶液を、MeMgCl (3 mmol、1 mL、THFにおいて3M) で、室温で1時間処理した。反応混合液を、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムにより精製し、DCMにおける2%~5%MeOHで溶出して、(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-5-(フルオロメチル)-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-オールを、白色の固体として得た (35 mg、38%)。 (ES、m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 239.0;

【0267】

【化134】

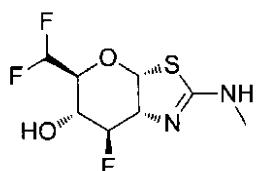
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.14 (td, J = 45.6 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.70-4.44 (m, 3H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 2.95 (s, 3H).

### 実施例32

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-7-フルオロ-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-オール

【0268】

【化135】



(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(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 (8.50 g、37.0 mmol) についてのDMF (60 mL) の懸濁液に、DIPPEA (2.0 mL)、Boc<sub>2</sub>O (23.0 g、105 mmol) およびMeOH (2.0 mL) を添加した。混合液を、室温で3時間攪拌し、ついで、MeOH (50 mL) を添加した。反応混合液を、減圧下で、約35℃で濃縮した。残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (MeOH / DCM、1:8) により、シリカゲル上で精製し、その後、EtOAc / ヘキサンから再結晶化し、tert-ブチル((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) (メチル)カルバメートを、白色の固体として得た (11.8 g、96%)。

【0269】

## 【化136】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

上記物質 (11.7 g, 35.1 mmol)、DIPSEA (10.3 g, 80.0 mmol) および DMAAP (0.040 g, 0.33 mmol) についての DCM (180 mL) の 0 の溶液に、BzCl (10.1 g, 72.0 mmol) を、ゆっくり添加した。添加後、混合液を、室温で 5 時間攪拌した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (100 mL) を添加し、有機層を取得した。水層を、DCM (3 × 50 mL) でさらに抽出した。混合した抽出液を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1 : 4 から 1 : 1) により、シリカゲル上で分離し、((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-6-(ベンゾイルオキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-7-ヒドロキシ-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)メチルベンゾエートを、白色の固形物として得た (4.20 g, 22%)。 10

## 【0270】

## 【化137】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01-7.99 (m, 4H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.55-4.51 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.56 (s, 9H). 20

上記物質 (7.91 g, 14.6 mmol) についての、N<sub>2</sub>下での -78 の無水 DCM (100 mL) の溶液に、DAST (11.8 g, 73.0 mmol) を添加した。添加後、混合液を、室温で 72 時間攪拌した。ついで、反応混合液を、-78 に冷却し、DCM (100 mL) で希釈し、ついで、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (150 mL) でクエンチした。有機層を取得し、水層を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。混合した抽出液を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1 : 10 から 1 : 4) により、シリカゲル上で精製し、((3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-6-(ベンゾイルオキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-7-フルオロ-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)メチルベンゾエートを、白色の固形物として得た (6.10 g, 77%)。 30

## 【0271】

## 【化138】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01-7.98 (m, 4H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 6.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 5.40-5.28 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.52 (dd, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 5.7, 12.0 Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.56 (s, 9H). 40

無水 MeOH (50 mL) における、上記物質 (6.10 g, 11.2 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.00 g, 7.25 mmol) の混合物を、室温で 3 時間攪拌した。ドライアイスを添加し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1 : 1 から 10 : 1) により、シリカゲル上で精製し、 50

t e r t - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメートを、白色の固体として得た ( 3 . 2 5 g 、 8 6 % ) 。

【 0 2 7 2 】

【 化 1 3 9 】

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.15 (ddd, *J* = 2.4, 4.4, 45.7 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 3.2, 11.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 5.4, 11.8 Hz, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

上記物質 ( 0 . 8 8 0 g 、 2 . 6 1 m m o l ) およびイミダゾール ( 0 . 3 5 4 g 、 5 . 2 0 m m o l ) についての無水 DMF ( 1 5 m L ) の溶液に、 T B D M S C 1 ( 0 . 4 5 2 g 、 3 . 0 0 m m o l ) を添加した。混合液を、室温で 7 2 時間攪拌し、 E t<sub>2</sub>O ( 1 0 0 m L ) およびブライン ( 1 0 0 m L ) で希釈した。有機層を取得し、水層を E t<sub>2</sub>O ( 5 0 m L ) で抽出した。混合した抽出液を、水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 1 0 から 1 : 3 ) により、シリカゲル上で精製し、 t e r t - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) メチル ) - 7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメートを、白色の泡状物質として得た ( 1 . 1 0 g 、 9 3 % ) 。

【 0 2 7 3 】

【 化 1 4 0 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.19-5.02

(m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.85 (dd, *J* = 5.0, 10.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 5.2, 10.6 Hz, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

上記物質 ( 1 . 0 6 g 、 2 . 3 5 m m o l ) および B u<sub>4</sub>N I ( 0 . 0 8 7 g 、 0 . 2 4 m m o l ) についての無水 DMF ( 1 5 m L ) の 0 の溶液に、 Na H ( 鉛油における 6 0 % 、 0 . 1 1 8 g 、 2 . 9 4 m m o l ) を添加した。 Na H の添加後、反応混合液に、 B n B r ( 0 . 7 0 3 g 、 4 . 1 1 m m o l ) を添加した。混合液を、室温で 1 6 時間攪拌し、 E t<sub>2</sub>O ( 6 0 m L ) および飽和 NH<sub>4</sub>C l ( 5 0 m L ) で希釈した。有機層を取得し、水層を E t<sub>2</sub>O ( 2 × 3 0 m L ) で抽出した。混合した抽出液を、ブライン ( 4 0 m L ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 1 0 から 1 : 4 ) により、シリカゲル上で精製し、 t e r t - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) メチル ) - 7 - フルオロ - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメートを、粘着性のオイルとして得た ( 1 . 2 2 g 、 9 6 % ) 。

【 0 2 7 4 】

10

20

30

40

## 【化141】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 6.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.30-5.16 (m, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

上記物質 (1.22 g、2.25 mmol) についての THF (15 mL) の 0 の溶液に、TBAF (THF における 1.0 M、5.0 mL、5.0 mmol) を添加した。添加後、反応混合液を、室温で 2 時間攪拌し、EtOAc (20 mL) およびブライン (50 mL) で希釈した。有機層を取得し、水層を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。混合した抽出液を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1 : 5 から 1 : 2) により、シリカゲル上で精製し、tert-ブチル ((3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-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) (メチル)カルバメートを、白色の固体物として得た (0.96 g、100%)。 10

## 【0275】

## 【化142】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 6.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.32 (ddd, *J* = 1.8, 3.6, 45.4 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

上記物質 (1.50 g、3.52 mmol) についての DCM (40 mL) の溶液に、DMP (2.20 g、5.20 mmol) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合液を、Et<sub>2</sub>O (20 mL) で希釈し、ついで、濃縮して乾燥させた。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 g) を含む飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (30 mL) を添加し、混合液を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。混合した抽出液を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1 : 5 から 1 : 2) により、シリカゲル上で精製し、tert-ブチル ((3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-ホルミル-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) (メチル)カルバメートを、白色の固体物として得た (1.02 g、68%)。 30

## 【0276】

## 【化143】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.60 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 5H), 6.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.39-5.27 (m, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

上記物質 (0.156 g、0.367 mmol) についての、N<sub>2</sub> 下での -78 の無水 DCM (6 mL) の溶液に、DAST (0.354 g、2.20 mmol) を添加した。添加後、混合液を、室温で 16 時間攪拌した。ついで、反応混合液を、-78 に冷却し、DCM (10 mL) で希釈し、ついで、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) でクエンチした。有機層を取得し、水層を DCM (2 × 15 mL) で抽出した。混合した抽出液を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1 : 10 から 1 : 4) により、50

シリカゲル上で精製し、*tert*-ブチル((3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-6- (ベンジルオキシ)-5-(ジフルオロメチル)-7-フルオロ-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)(メチル)カルバメートを、淡い黄色のオイルとして得た(0.125g, 76%).

【0277】

【化144】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

7.38-7.29 (m, 5H), 6.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.79 (dt, *J* = 2.4, 54.4 Hz, 1H), 5.37-5.25 (m, 1H), 4.78 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). 10

上記物質(0.240g, 0.537mmol)およびペンタメチルベンゼン(0.26g, 1.7mmol)についての、N<sub>2</sub>下での-78の無水DCM(10mL)の溶液に、BCl<sub>3</sub>(DCMにおける1.0M, 1.6mL, 1.6mmol)を添加した。混合液を、冷却トラップの温度が0に達するまで、室温で約3時間攪拌した。反応混合液を、-78に冷却し、混合したMeOH/DCMでクエンチし、ついで、濃縮して乾燥させた。残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ(MeOHにおける1.0M NH<sub>3</sub>/DCM、1:15)により、シリカゲル上で精製し、(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-7-フルオロ-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-オールを、灰色がかった白色の固形物として得た(0.104g, 76%). 20

【0278】

【化145】

<sup>1</sup>H NMR

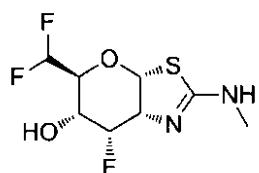
(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.96 (dt, *J* = 2.4, 54.1 Hz, 1H), 4.89 (td, *J* = 3.9, 46.5 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 2.85 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.08 (d, *J* = 2.3 Hz), 115.63 (dt, *J* = 7.9, 241.6 Hz), 94.73 (d, *J* = 177.6 Hz), 89.90 (d, *J* = 2.0 Hz), 74.04 (d, *J* = 26.1 Hz), 72.92 (dt, *J* = 3.9, 21.3 Hz), 67.87 (td, *J* = 3.8, 25.0 Hz), 30.74; MS, m/z = 257.0 (M + 1). 30

## 実施例33

(3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-7-フルオロ-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-オール

【0279】

【化146】 40



*tert*-ブチル((3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-6-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)(メチル)カルバメート(18.7g, 55.5mmol)およびイミダゾール(11.4g, 167mmol)についての無水DMF(50

150 mL) の 0 の溶液に、T B D M S C l (9.19 g, 61.0 mmol) を添加した。混合液を、室温で 16 時間攪拌し、E t<sub>2</sub>O で (300 mL) で抽出し、ブライン (2 × 300 mL) で洗浄した。有機層を取得し、水層を、E t<sub>2</sub>O (2 × 150 mL) で抽出した。混合した抽出液を、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (E t O A c / ヘキサン、1:10 から 1:3) により、シリカゲル上で精製し、t e r t - ブチル ((3 a R, 5 R, 6 R, 7 R, 7 a R) - 5 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 2 - イル) (メチル) カルバメートを、白色の泡状物質として得た (24.1 g, 96%).

10

【0280】

【化147】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.19-5.02 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 5.0, 10.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 5.2, 10.6 Hz, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

上記物質 (9.28 g, 20.6 mmol) についての D C M (150 mL) の溶液に、D M P (13.1 g, 30.9 mmol) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、反応物を、E t<sub>2</sub>O で (400 mL) で抽出した。得られた懸濁液を、セライトイケークでろ過し、ろ液を、室温で濃縮して乾燥させた。残渣を、積層した Na H C O<sub>3</sub> / シリカゲルのプラグに載せ、産物を、(E t O A c / ヘキサン、1:4) で溶出し、t e r t - ブチル ((3 a R, 5 R, 7 R, 7 a R) - 5 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 7 - フルオロ - 6 - オキソ - 5, 6, 7, 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 2 - イル) (メチル) カルバメートを、白色の結晶性固体として得た (8.96 g, 97%).

20

【0281】

【化148】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 4.7, 48.4 Hz, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.056 (s, 3H), 0.050 (s, 3H).

30

上記物質 (8.96 g, 20.0 mmol) についての乾燥 M e O H (250 mL) の溶液に、Na H (鉱油における 60%、0.158 g, 3.95 mmol) を添加し、混合液を、室温で 15 分間攪拌した。ついで、反応混合液を、0 に冷却し、Na B H<sub>4</sub> (1.32 g, 34.9 mmol) を添加した。混合液を、0 で 20 分間攪拌した後、ドライアイスの小片を添加し、溶媒を蒸発させた。上記残渣を、D C M (100 mL) に溶解し、飽和 NH<sub>4</sub> C l 水溶液 (100 mL) で洗浄した。有機層を取得し、水層を、D C M (2 × 50 mL) で抽出した。混合した抽出液を、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (E t O A c : ヘキサン、1:10 から 2:5) により、シリカゲル上で精製し、t e r t - ブチル ((3 a R, 5 R, 6 R, 7 S, 7 a R) - 5 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 5, 6, 7, 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 2 - イル) (メチル) カルバメートを、白色の泡状物質として得た (6.84 g, 76%、2 工程にわたる)。

40

【0282】

## 【化149】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.01 (td, *J* = 4.3, 46.8 Hz, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.72 (s, br., 1H, (OH)), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.062 (s, 3H), 0.057 (s, 3H).

上記物質 (1.30 g, 2.89 mmol) および Bu<sub>4</sub>N I (0.107 g, 0.290 mmol) についての無水 DMF (12 mL) の 0 の溶液に、NaH (鉱油における 60%、0.145 g, 3.63 mmol) を添加した。NaH の添加後、BnBr (0.989 g, 5.78 mmol) を添加した。0 で 30 分間、ついで、室温で終夜攪拌した後、混合液を、Et<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈した。混合液を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (2 × 50 mL) で洗浄した。水層を Et<sub>2</sub>O (2 × 40 mL) で抽出した。混合した抽出液を、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1:20 から 1:4) により、シリカゲル上で精製し、tert-ブチル ((3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-フルオロ-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) (メチル)カルバメートを得た (1.44 g, 92%)。 10

## 【0283】

## 【化150】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
δ 7.36-7.27 (m, 5H), 6.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.30-5.16 (m, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.049 (s, 6H).

上記物質 (1.44 g, 2.66 mmol) についての THF (25 mL) の 0 の溶液に、TBAF (THF における 1.0 M, 3.5 mL, 3.5 mmol) を添加した。添加後、反応混合液を、室温で 2 時間攪拌し、ブライン (50 mL) で希釈した。混合液を、EtOAc (2 × 40 mL) で抽出した。混合した抽出液を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1:2 から 1:1) により、シリカゲル上で精製し、tert-ブチル ((3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-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) (メチル)カルバメートを、白色の固形物として得た (1.08 g, 95%)。 30

## 【0284】

## 【化151】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 6.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.17-5.04 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

上記物質 (2.57 g, 6.03 mmol) についての DCM (60 mL) の 0 の溶液に、DMP (3.82 g, 9.00 mmol) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合液を、Et<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈した。得られた懸濁液を、セライトケークでろ過し、ろ液を、室温で濃縮して乾燥させた。残渣を、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、固形物を、ろ過して除去した。抽出液を、混合した飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (3 50

0 mL) および  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (5 mL) で洗浄した。抽出液を取得し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。30分後、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製のアルデヒド、 $\text{tert}$ -ブチル ((3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-ホルミル-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) (メチル)カルバメートを得た。この粗製物質を、さらに精製することなく、次の工程に使用した。

【0285】

【化152】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

10

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.65 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 6.04 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.08 (td,  $J$  = 4.2, 46.7 Hz, 1H), 4.84 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.64 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.31 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).)

上記物質 (0.19 g、純度約 80%、約 0.36 mmol) についての、 $\text{N}_2$  下での -78 の無水 DCM (6 mL) の溶液に、DAST (0.37 g、2.3 mmol) を添加した。添加後、混合液を、室温で 24 時間攪拌した。ついで、反応混合液を、-78 に冷却し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10 mL) でクエンチした。有機層を取得し、水層を DCM (2 × 10 mL) で抽出した。混合した抽出液を、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。30分後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン、1:20 から 1:4) により、シリカゲル上で精製し、 $\text{tert}$ -ブチル ((3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-5-(ジフルオロメチル)-7-フルオロ-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) (メチル)カルバメートを、白色の泡状物質として得た (0.097 g、60%)。

【0286】

【化153】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.28 (m, 5H), 6.12 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 5.85 (dt,  $J$  = 1.6, 54.5 Hz, 1H), 5.11 (td,  $J$  = 4.0, 47.3 Hz, 1H), 4.83 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.57 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

20

30

上記物質 (0.097 g、0.22 mmol) および ペンタメチルベンゼン (0.050 g、0.34 mmol) についての、 $\text{N}_2$  下での -78 の無水 DCM (3 mL) の溶液に、 $\text{BCl}_3$  (DCM における 1.0 M、1.0 mL、1.0 mmol) を添加した。混合液を、冷却トラップの温度が室温に達している間、室温で約 5 時間攪拌した。反応混合液を、-78 に冷却し、混合した  $\text{MeOH}$  / DCM でクエンチし、ついで、濃縮して乾燥させた。残渣を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィ ( $\text{MeOH}$  における 1.0 M  $\text{NH}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:12) により、シリカゲル上で精製し、(3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-7-フルオロ-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-オールを、白色の固体として得た (0.041 g、72%)。

【0287】

40

## 【化154】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.04 (dt, *J* = 1.5, 54.0 Hz, 1H), 4.86 (td, *J* = 3.3, 50.9 Hz, 1H), 4.39 (ddd, *J* = 3.8, 6.6, 20.9 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.86 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 165.00, 115.89 (t, *J* = 242.6 Hz), 90.65 (d, *J* = 185.7 Hz), 90.25 (d, *J* = 3.5 Hz), 72.22-71.71 (m), 71.71 (d, *J* = 16.1 Hz), 66.22-65.97 (m), 30.48; MS, m/z = 257.1 (M + 1).

10

上記で概要を説明したスキームおよび実施例に類似する手順に基づき、下記実施例を合成してもよい。

## 【0288】

## 【表6-1】

表 6

実施例	構造	名称
34		(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-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-オール
35		(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-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-オール
36		(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7-フルオロ-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-オール
37		(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-(イソブチルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール

20

## 【0289】

30

【表 6 - 2】

## 生物学的活性

## O-GlcNAcase活性の阻害についてのK<sub>i</sub>値を決定するアッセイ

## 動態分析についての実験手順：

d d H<sub>2</sub> O に溶解した、 2 mM 4 - メチルウンベリフェリル N - アセチル - - D - グルコサミニド二水和物 (Sigma M2133) を基質として使用し、 50 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、 100 mM NaCl および 0.1% BSA を含む反応物 (pH 7.0) において、酵素反応を行った。反応に使用する精製ヒト O - GlcNAcase 酵素の量を、 0.7 nM とした。各種濃度の試験化合物を、反応開始前の酵素に添加した。96 - ウェルプレートにおいて、室温で反応を行い、基質を添加して開始した。蛍光物質の生成を、 Tecan Infinite M200 plate-reader により、検量線の生成に使用する 4 - メチルウンベリフェロン (Sigma M1381) と共に、 355 nM で励起して 460 nM で発光を検出し、 60 秒ごとに 45 分間測定した。生成物産生の傾斜を、試験しプロットした化合物の各濃度について、S 字状の用量反応曲線についての検量線適合アルゴリズムを使用して決定した。データの 4 パラメータロジスティック曲線適合についての値を決定した。

[ 0 2 9 0 ]

Cheng - Prusoff 式を使用して、 $K_I$  値を決定した。基質に対する O - G 1 c N A c a s e の  $K_m$  は、0.2 mM であった。

【 0 2 9 1 】

実施例 1 から 33 を、前述のアッセイで試験した。実施例 1 から 33 は、O-GlcNAcase 阻害についての  $K_I$  値を、0.1 nM ~ 10  $\mu$ M の範囲で示した。

【 0 2 9 2 】

- ヘキソサミニダーゼ活性の阻害についての  $K_T$  値を決定するアッセイ

## 動態分析についての実験手順：

d d H<sub>2</sub>O に溶解した、2 mM 4 - メチルウンベリフェリル N - アセチル - - D - グルコサミニド二水和物 (Sigma M 2133) を基質として使用し、50 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、100 mM NaCl および 0.1% BSA を含む反応物 (pH 7.0)

)において、酵素反応を行った。反応に使用する精製ヒト - ヘキソサミニダーゼ酵素の量を、24 nMとした。各種濃度の試験化合物を、反応開始前の酵素に添加した。96 - ウェルプレートにおいて、室温で反応を行い、基質を添加して開始した。蛍光物質の生成を、Tecan Infinite M200 plate-readerにより、検量線の生成に使用する4 - メチルウンベリフェロン (Sigma M1381)と共に、355 nMで励起して460 nMで発光を検出し、60秒ごとに45分間測定した。生成物産生の傾斜を、試験しプロットした化合物の各濃度について、S字状の用量反応曲線についての検量線適合アルゴリズムを使用して決定した。データの4パラメータロジスティック曲線適合についての値を決定した。

## 【0293】

10

Cheng - Prusoff式を使用して、 $K_I$  値を測定した。

## 【0294】

このアッセイを試験した際、本願明細書に記載した化合物の多くが、 - ヘキソサミニダーゼ阻害についての $K_I$  値を、10 nMから100 μMより大きい範囲で示した。

## 【0295】

本願明細書において、 - ヘキソサミニダーゼに対するO - GlcNAcaseの阻害についての選択比を、 $K_I$  (- ヘキソサミニダーゼ) /  $K_I$  (O - GlcNAcase) と定義する。

## 【0296】

20

本願明細書に記載の化合物は、概ね、約10から100000の範囲の選択比を示した。したがって、本発明の多くの化合物は、 - ヘキソサミニダーゼに対するO - GlcNAcaseの阻害について、高い選択性を示す。

## 【0297】

O - GlcNAcase活性を阻害する化合物についての細胞活性を決定するアッセイ 細胞タンパク質からO - GlcNAcを除去するO - GlcNAcaseを阻害することにより、結果として、細胞内のO - GlcNAc化されたタンパク質のレベルが上昇する。O - GlcNAc化されたタンパク質の上昇を、O - GlcNAc化されたタンパク質に結合するRL - 2等の抗体により測定できる。O - GlcNAc化されたタンパク質とRL 2抗体との相互作用の量を、酵素免疫測定法 (ELISA) の手法で測定できる。

## 【0298】

30

O - GlcNAcaseを内因性レベルで発現する、各種の組織培養細胞株を利用でき、例えば、ラットPC - 12およびヒトU - 87またはSK - N - SH細胞があげられる。このアッセイにおいて、ラットPC - 12細胞を、96 - ウェルプレートに、ほぼ10,000個 / ウェルで入れた。試験化合物を、DMSO、2 mMもしくは10 mMストック溶液のいずれかに溶解し、ついで、Tecan workstationを使用して2工程のプロセスで、DMSOおよび水で希釈した。所望のインヒビターの終濃度に達するように希釈した化合物で、細胞を24時間処理し(1ウェルの容積200 μLに5.4 μL)、化合物の濃度依存応答を測定し、10 μMから開始して10段階の3倍希釈を、濃度応答曲線を決定するのに主に使用した。細胞溶解産物を調製するために、化合物処理した細胞由来の培地を除去し、細胞を、リン酸緩衝食塩水 (PBS) で1回洗浄し、ついで、プロテアーゼインヒビターおよびPMSFを含む、50 μLのPhosphatase reagent (Novagen Inc, Madison, WI)において、室温で5分間溶解した。細胞溶解産物を取得し、新たなプレートに移した。ついでこれを、直ちにコーティングしてプレートをアッセイするか、または、ELISA法に使用するまで - 80 °C で凍結した。必要に応じて、サンプルの総タンパク質濃度を、20 μLのサンプルを使用し、BCA法を使用して決定した。

## 【0299】

40

100 μL / ウェルの細胞溶解産物 (溶解産物と、プロテアーゼインヒビター、ホスファターゼインヒビターおよびPMSFを含むPBSとの1 : 10希釈) を使用して、4において終夜コーティングした、black Maxisorp 96 - ウェルプレート

50

において、アッセイの E L I S A 部分を行った。翌日、300  $\mu$  L / ウェルの洗浄バッファー (0.1% Tween 20 を含むトリス緩衝食塩水) で、ウェルを 3 回洗浄した。100  $\mu$  L / ウェルのプロッキングバッファー (0.05% Tween 20 および 2.5% ウシ血清アルブミンを含むトリス緩衝食塩水) で、ウェルをプロックした。ついで、300  $\mu$  L / ウェルの洗浄バッファーで、各ウェルを 2 回洗浄した。プロッキングバッファーに 1:1000 で希釈した、抗 O - G l c N A c 抗体 R L - 2 (A b c a m、C a m b r i d g e、M A) を、100  $\mu$  L / ウェルで添加した。プレートを密封し、軽く振とうしながら、37 度で 2 時間インキュベートした。ついで、300  $\mu$  L / ウェルの洗浄バッファーで、ウェルを 3 回洗浄した。R L - 2 結合の量を検出するために、西洋ワサビペルオキシダーゼ (H R P) が結合したヤギ抗マウス二次抗体 (プロッキングバッファーに 1:3000 で希釈) を、100  $\mu$  L / ウェルで添加した。プレートを、軽く振とうしながら、37 度で 60 分間インキュベートした。ついで、300  $\mu$  L / ウェルの洗浄バッファーで、各ウェルを 3 回洗浄した。検出試薬として、A m p l e x U l t r a R E D 試薬 (30  $\mu$  L の 10 mM A m p l e x U l t r a R E D ストック溶液を、18  $\mu$  L の 3% 過酸化水素 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を含む 10 mL の P B S に添加して調製) を、100  $\mu$  L / ウェルで添加した。室温で 15 分間インキュベートし、ついで、530 nm での励起、590 nm での発光により、検出反応を読み取った。

#### 【 0 3 0 0 】

E L I S A アッセイにより検出されたように、O - G l c N A c 化されたタンパク質の量を、試験化合物の各濃度に対して、S 字状の用量反応曲線についての検量線適合アルゴリズムを使用してプロットした。データの 4 パラメータロジスティック曲線適合についての値を決定し、これには、試験化合物についての有効値である曲線の変曲点を伴った。

#### 【 0 3 0 1 】

見かけの透過性 (P<sub>a p p</sub>) を決定するアッセイ

見かけの透過性 (P<sub>a p p</sub>) を決定するために、L L C - P K 1 細胞において、双方向輸送を評価した。L L C - P K 1 細胞は、隙間の無い単層を形成できるため、基底側から頂端側 (B A) および頂端側から基底側 (A B) への化合物の方向性輸送を評価するのに使用できる。

#### 【 0 3 0 2 】

P<sub>a p p</sub> を測定するために、96 - ウェルの t r a n s w e l l 培養プレート (M i l l i p o r e) において、L L C - P K 1 細胞を培養した。10 mM H E P E S を含む H a n k ' s B a l a n c e d S a l t S o l u t i o n において、試験化合物を含む溶液 (1  $\mu$  M) を調製した。培養プレートの頂端側 (A) 区画または基底側 (B) 区画のいずれかに、基質溶液 (150  $\mu$  L) を添加し、化合物を含むのと反対側の区画に、バッファー (150  $\mu$  L) を添加した。t = 3 時間で、50  $\mu$  L のサンプルを、試験化合物を投与した単層の両側から取り出し、96 ウェルプレートに入れた。シンチラント (200  $\mu$  L) または内部標準 (100  $\mu$  L ラベトロール (l a b e t o l o l) 1  $\mu$  M) を、サンプルに添加し、MicroBeta Wallac T r i l u x s c i n t i l l a t i o n c o u n t e r (P e r k i n E l m e r L i f e S c i e n c e s、B o s t o n、M A) における液体シンチレーション計測、または、L C M S / M S (A p p l i e d B i o s y s t e m s S C I E X A P I 5 0 0 0 トリプル四重極質量分析計) により、濃度を測定した。ポジティブコントロールとして、[<sup>3</sup>H] ベラパミル (1  $\mu$  M) を使用した。実験を、3 連で行った。

#### 【 0 3 0 3 】

見かけの透過性 P<sub>a p p</sub> を、t = 3 時間で取り出したサンプルについて、下記式により算出した。

#### 【 0 3 0 4 】

## 【数1】

$$P_{app} = \frac{\frac{\text{レセプタチャンバーの容積}}{\text{膜の面積} (\text{cm}^2)} \times \frac{(\text{mL})}{\text{初期濃度} (\mu\text{M})} \times \frac{\Delta \text{濃度} (\mu\text{M})}{\Delta \text{時間} (\text{秒})}}{10}$$

式中、

レセプタチャンバーの容積は、0.15 mLであり、膜の面積は、0.11 cm<sup>2</sup>であり、初期濃度は、t = 3 時間での、ドナーにおいて測定された濃度とレシーバ区画において測定された濃度との合計であり、濃度は、3 時間でのレシーバ区画における濃度であり、時間は、インキュベート時間 (3 × 60 × 60 = 10800 秒) である。P<sub>app</sub>を10<sup>-6</sup> cm / 秒で表した。P<sub>app</sub>(LLC-PK1 細胞)は、t = 3 時間での、AからBへの輸送についてのP<sub>app</sub>およびBからAへの輸送についてのP<sub>app</sub>の平均である。

## 【0305】

## 【数2】

$$P_{app}(\text{LLC-PK1 細胞}) = \frac{P_{app}(A \rightarrow B) + P_{app}(B \rightarrow A)}{2}$$

前述の結合、細胞ベースおよび透過性アッセイからの代表的なデータを、下記表に示す。本発明のいくつかの化合物は、WO 2006/092049およびWO 2008/025170に開示された化合物と比較して、1つ以上のこれらのアッセイにおいて、優れた有効性および透過性を示した。比較のために、最初の2つの表の内容は、WO 2008/025170に開示された化合物、(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-ジオールについてのデータを示す。

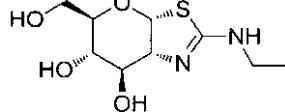
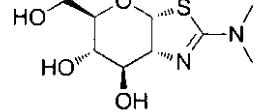
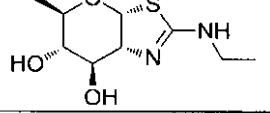
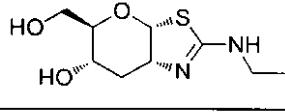
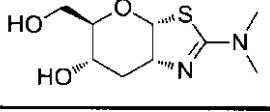
## 【0306】

10

20

30

【表 7 - 1】

実施例	構造	細胞ベースの ELISA EC <sub>50</sub> (nM)	蛍光ベースの hOGA Ki (nM)	Papp LLC-PK1 細胞 (10 <sup>-6</sup> cm/s)
N/A		13	0.4	< 1.0
N/A		10	0.3	< 1.0
1		ND	70	ND
2		365	44	3.8
4		358	13	ND

【0307】

10

20

【表 7 - 2】

実施例	構造	細胞ベースの ELISA EC <sub>50</sub> (nM)	蛍光ベースの hOGA Ki (nM)	Papp LLC-PK1 細胞 (10 <sup>-6</sup> cm/s)
9		307	1.3	ND
17		34	0.5	7.1
19		53	5.7	6.0
20		6.0	1.4	13.7
27		ND	28	24.0
29		ND	164	ND
33		ND	13	20.1

本発明について、1つ以上の実施形態に関して記載してきたが、特許請求の範囲において規定される本発明の範囲から逸脱することなく、多くの変更および修飾をすることができるることは、当業者に明らかであろう。

【 0 3 0 8 】

【化 1 5 5】

## 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*, 9316.
5. W. A. Lubas, J. A. Hanover, *J Biol Chem* **2000**, *275*, 10983. 10
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**, *276*, 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.
12. N. Lamarre-Vincent, L. C. Hsich-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. 20
15. W. A. Lubas, M. Smith, C. M. Starr, J. A. Hanover, *Biochemistry* **1995**, *34*, 1686.
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.
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**.
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. 30
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.
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. 40
32. W. Noble, E. Planel, C. Zehr, V. Olm, J. Meyerson, F. Suleiman, 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.
35. G. Li, H. Yin, J. Kuret, *J Biol Chem* **2004**, *279*, 15938.

【0 3 0 9】

## 【化 1 5 6】

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. Kamemura, 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. 10
43. S. Hoyer, D. Blum-Degen, H. G. Bernstein, S. Engelsberger, J. Humrich, S. Laufer, 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.
46. S. Hoyer, *Experimental Gerontology* **2000**, 35, 1363.
47. S. Hoyer, in *Frontiers in Clinical Neuroscience: Neurodegeneration and Neuroprotection*, Vol. 541, **2004**, pp. 135. 20
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.
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. 30
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**, fJ.07.
61. L. F. Lau, J. B. Schachter, P. A. Seymour, M. A. Sanner, *Curr Top Med Chem* **2002**, 2, 395.
62. M. P. Mazanetz, P. M. Fischer, *Nature Reviews Drug Discovery* **2007**, 6, 464.
63. S. A. Yuzwa, M. S. Macauley, J. E. Heinonen, X. Shan, R. J. Dennis, Y. He, G. E. Whitworth, K. A. Stubbs, E. J. McEachern, et al., *Nat Chem Biol* **2008**, 4, 483.
64. P. Bounelis, J. Liu, Y. Pang, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Shock* **2004**, 21 170 Suppl. 2, 58. 40
65. N. Fulop, V. Champattanachal, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Circulation Research* **2005**, 97, E28.
66. J. Liu, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2006**, 20, A317.
67. R. Marchase, P. Bounelis, J. Chatham, I. Chaudry, Y. Pang, *PCT Int. Appl. WO 2006016904* **2006**.
68. N. Fulop, P. P. Wang, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2004**, 37, 286.

## 【0 3 1 0】

## 【化 1 5 7 】

69. N. Fulop, P. P. Wang, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2005**, *19*, A689.
70. J. Liu, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2007**, *42*, 177.
71. L. G. Not, C. A. Brocks, N. Fulop, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2006**, *20*, A1471.
72. S. L. Yang, L. Y. Zou, P. Bounelis, I. Chaudry, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Shock* **2006**, *25*, 600.
73. L. Y. Zou, S. L. Yang, P. Bounelis, I. H. Chaudry, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Faseb Journal* **2005**, *19*, A1224. 10
74. 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.
75. J. Liu, Y. Pang, T. Chang, P. Bounelis, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* **2006**, *40*, 303.
76. J. Liu, J. C. Chatham, R. B. Marchase, *Faseb Journal* **2005**, *19*, A691.
77. T. Nagy, V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2006**, *290*, C57.
78. N. Fulop, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Cardiovascular Research* **2007**, *73*, 288.
79. T. Lefebvre, C. Guinez, V. Dehennaut, O. Beseme-Dekeyser, W. Morelle, J. C. Michalski, *Expert Review of Proteomics* **2005**, *2*, 265.
80. L. Wells, K. Vosseller, G. W. Hart, *Science* **2001**, *291*, 2376. 20
81. J. A. Hanover, *FASEB J* **2001**, *15*, 1865.
82. 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.
83. P. J. Yao, P. D. Coleman, *J Neurosci* **1998**, *18*, 2399.
84. 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.
85. B. Triggs-Raine, D. J. Mahuran, R. A. Gravel, *Adv Genet* **2001**, *44*, 199.
86. D. Zhou, J. Mattner, C. Cantu Iii, N. Schrantz, N. Yin, Y. Gao, Y. Sagiv, K. Hudspeth, Y. Wu, et al., *Science* **2004**.
87. G. Legler, E. Lullau, E. Kappes, F. Kastenholz, *Biochim Biophys Acta* **1991**, *1080*, 89.
88. M. Horsch, L. Hoesch, A. Vasella, D. M. Rast, *Eur J Biochem* **1991**, *197*, 815.
89. J. Liu, A. R. Shikhman, M. K. Lotz, C. H. Wong, *Chem Biol* **2001**, *8*, 701. 30
90. S. Knapp, D. J. Vocadlo, Z. N. Gao, B. Kirk, J. P. Lou, S. G. Withers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6804.
91. V. H. Lillelund, H. H. Jensen, X. Liang, M. Bols, *Chem Rev* **2002**, *102*, 515.
92. R. J. Konrad, I. Mikolaenko, J. F. Tolar, K. Liu, J. E. Kudlow, *Biochem J* **2001**, *356*, 31.
93. 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.
94. G. Parker, R. Taylor, D. Jones, D. McClain, *J Biol Chem* **2004**, *279*, 20636.
95. E. B. Arias, J. Kim, G. D. Cartee, *Diabetes* **2004**, *53*, 921.
96. A. Junod, A. E. Lambert, L. Orci, R. Pictet, A. E. Gonet, A. E. Renold, *Proc Soc Exp Biol Med* **1967**, *126*, 201. 40
97. R. A. Bennett, A. E. Pegg, *Cancer Res* **1981**, *41*, 2786.
98. K. D. Kroncke, K. Fehsel, A. Sommer, M. L. Rodriguez, V. Kolb-Bachofen, *Biol Chem Hoppe Seyler* **1995**, *376*, 179.
99. H. Yamamoto, Y. Uchigata, H. Okamoto, *Nature* **1981**, *294*, 284.
100. K. Yamada, K. Nonaka, T. Hanafusa, A. Miyazaki, H. Toyoshima, S. Tarui, *Diabetes* **1982**, *31*, 749.

## 【 0 3 1 1 】

## 【化 1 5 8 】

101. V. Burkart, Z. Q. Wang, J. Radons, B. Heller, Z. Herceg, L. Stingl, E. F. Wagner, H. Kolb, *Nat Med* **1999**, 5, 314.
102. 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.
103. Y. Gao, G. J. Parker, G. W. Hart, *Arch Biochem Biophys* **2000**, 383, 296.
104. R. Okuyama, M. Yachi, *Biochem Biophys Res Commun* **2001**, 287, 366.
105. N. E. Zachara, N. O'Donnell, W. D. Cheung, J. J. Mercer, J. D. Marth, G. W. Hart, *J Biol Chem* **2004**, 279, 30133.
106. J. A. Hanover, Z. Lai, G. Lee, W. A. Lubas, S. M. Sato, *Arch Biochem Biophys* **1999**, 362, 38.
107. 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.
108. M. S. Macauley, G. E. Whitworth, A. W. Debowski, D. Chin, D. J. Vocadlo, *J Biol Chem* **2005**, 280, 25313.
109. B. L. Mark, D. J. Vocadlo, S. Knapp, B. L. Triggs-Raine, S. G. Withers, M. N. James, *J Biol Chem* **2001**, 276, 10330.
110. R. S. Haltiwanger, K. Grove, G. A. Philipsberg, *J Biol Chem* **1998**, 273, 3611.
111. D. J. Miller, X. Gong, B. D. Shur, *Development* **1993**, 118, 1279.
112. L. Y. Zou, S. L. Yang, S. H. Hu, I. H. Chaudry, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Shock* **2007**, 27, 402.
- 20 J. B. Huang, A. J. Clark, H. R. Petty, *Cellular Immunology* **2007**, 245, 1.
114. U. J. G. Conference, in *US/Japan Glyco 2004 Conference*, Honolulu, Hawaii, **2004**.
115. L. Y. Zou, S. L. Yang, S. H. Hu, I. H. Chaudry, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *Faseb Journal* **2006**, 20, A1471.
116. V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2007**, 292, C178.
117. V. Champattanachai, R. B. Marchase, J. C. Chatham, *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2008**, 294, C1509.
118. I. Khlistunova, M. Pickhardt, J. Biernat, Y. P. Wang, E. M. Mandelkow, E. Mandelkow, *Current Alzheimer Research* **2007**, 4, 544.
119. P. Friedhoff, A. Schneider, E. M. Mandelkow, E. Mandelkow, *Biochemistry* **1998**, 37, 10223.
- 30 M. Pickhardt, Z. Gazova, M. von Bergen, I. Khlistunova, Y. P. Wang, A. Hascher, E. M. Mandelkow, J. Biernat, E. Mandelkow, *Journal of Biological Chemistry* **2005**, 280, 3628.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (31)優先権主張番号 61/507,684  
(32)優先日 平成23年7月14日(2011.7.14)  
(33)優先権主張国 米国(US)

## 早期審査対象出願

(73)特許権者 596129215

メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション  
Merck Sharp & Dohme Corp.  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907 ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126  
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 U.S.A.

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 コール, ラメシュ

カナダ国 ブイ5エー 4ビ-5 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ネルソン ウエイ 8999

(72)発明者 マケーチャン, アーネスト ジェイ.

カナダ国 ブイ5エー 4ビ-5 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ネルソン ウエイ 8999

(72)発明者 セルニック, ハロルド ジー.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19486, ウエスト ポイント, サムニータウン パイク 770

(72)発明者 ヴォカドウロ, デイビッド ジェイ.

カナダ国 ブイ5エー 4ビ-5 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ネルソン ウエイ 8999

(72)発明者 ジョウ, ユアンシ

カナダ国 ブイ5エー 4ビ-5 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ネルソン ウエイ 8999

(72)発明者 ジュー, ヨンバオ

カナダ国 ブイ5エー 4ビ-5 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ネルソン ウエイ 8999

審査官 中西 聰

- (56)参考文献 特表2010-501598 (JP, A)  
特表2008-531604 (JP, A)  
特表2013-541596 (JP, A)  
国際公開第2011/140640 (WO, A1)  
国際公開第2013/000085 (WO, A1)  
国際公開第2010/012107 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 D , A 61 K , A 61 P

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )