

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6147737号  
(P6147737)

(45) 発行日 平成29年6月14日(2017.6.14)

(24) 登録日 平成29年5月26日(2017.5.26)

(51) Int.Cl.

F 1

C07H 9/06 (2006.01)	C07H 9/06	C S P
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	1 1 1
A61K 31/7056 (2006.01)	A61K 31/7056	
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	
A61P 37/08 (2006.01)	A61P 37/08	

請求項の数 26 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-517357 (P2014-517357)  
 (86) (22) 出願日 平成24年6月27日 (2012.6.27)  
 (65) 公表番号 特表2014-524911 (P2014-524911A)  
 (43) 公表日 平成26年9月25日 (2014.9.25)  
 (86) 國際出願番号 PCT/CA2012/050433  
 (87) 國際公開番号 WO2013/000084  
 (87) 國際公開日 平成25年1月3日 (2013.1.3)  
 審査請求日 平成27年6月26日 (2015.6.26)  
 (31) 優先権主張番号 61/501,377  
 (32) 優先日 平成23年6月27日 (2011.6.27)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 513109935  
 アレクストス・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

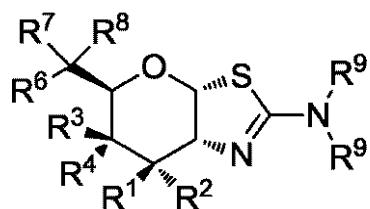
(54) 【発明の名称】選択的グリコシダーゼ阻害剤およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩:

## 【化47】



10

(I)

(式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、H または F であり；R<sup>3</sup> は OR<sup>5</sup> であり、R<sup>4</sup> は H であるか、または R<sup>3</sup> は H であり、R<sup>4</sup> は OR<sup>5</sup> であり；各 R<sup>5</sup> は、独立して、H または C<sub>1~6</sub> アシルであり；R<sup>6</sup> は H、F、または OR<sup>5</sup> であり；R<sup>7</sup> は、H、F、C<sub>1~8</sub> アルキル、C<sub>2~8</sub> アルケニル、C<sub>2~8</sub> アルキニル(水素お 20

よりF以外の各々は、フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている)からなる群から選択され、;

R<sup>8</sup>は、C<sub>1~8</sub>アルキル、C<sub>2~8</sub>アルケニル、C<sub>2~8</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール(フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている)からなる群から選択されるか、またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく;

各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>アルケニル、C<sub>3~6</sub>アルキニル、およびC<sub>1~6</sub>アルコキシからなる群から選択され、前記C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>アルケニル、C<sub>3~6</sub>アルキニル、またはC<sub>1~6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または

2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数の置換基で、場合によって独立して置換されており、

R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする)。

### 【請求項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であり;

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

R<sup>6</sup>がHまたはOHであり;

R<sup>7</sup>がHまたはCH<sub>3</sub>であり;

R<sup>8</sup>がCH<sub>3</sub>またはCF<sub>3</sub>であり;

各R<sup>9</sup>が、独立して、H、CH<sub>3</sub>、およびCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から選択されるか、またはNR<sup>9</sup><sub>2</sub>がアゼチジン-1-イルである、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

### 【請求項3】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>6</sup>の少なくとも1つがFである、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

### 【請求項4】

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であり;

R<sup>3</sup>がHであり;

R<sup>4</sup>がOR<sup>5</sup>である、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

### 【請求項5】

以下の群:

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール;

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール;

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール;

(3aR, 5R, 6S, 7aR)-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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

20

30

40

50

(3aR, 5S, 6S, 7aR) - 2 - (メチルアミノ) - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール;  
 (3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 7 - フルオロ - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 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, 7S, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール;  
 (3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR) - 7 - フルオロ - 2 - (メチルアミノ) - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール;  
 (3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール

から選択される化合物または前述の化合物のうちのいずれかの薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

#### 【請求項 6】

以下の群：

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 7 - フルオロ - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 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 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 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) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール;  
 (3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール;  
 (3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール;  
 (3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (ジメチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール;  
 (3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (ジメチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール;  
 (3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール;  
 (3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール;  
 (3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR) - 7 - フルオロ - 2 - (メチルアミノ) - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール;  
 (3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR) - 7 - フルオロ - 2 - (メチルアミノ) - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール;  
 (3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (ジメチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 -









(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 5 - ((S) - シクロブチル(ヒドロキシ)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;  
 (3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 5 - ((S) - シクロペンチル(ヒドロキシ)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;  
 (3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 7 - フルオロ - 2 - (メチルアミノ) - 5 - ビニル - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール;  
 (3aR, 5R, 6S, 7S, 7aR) - 7 - フルオロ - 2 - (メチルアミノ) - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ [3, 2 - d] チアゾール - 6 - オール 10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物または前述の化合物のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。

**【請求項 7】**

各 R<sup>5</sup> が、独立して C<sub>1 ~ 6</sub> アシルである、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

**【請求項 8】**

O - 糖タンパク質 2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - - D - グルコピラノシダーゼ (O - G1cNAc アーゼ) を選択的に阻害するための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。 20

**【請求項 9】**

O - G1cNAc アーゼと選択的に結合するための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

**【請求項 10】**

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ための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

**【請求項 11】**

前記 O - G1cNAc アーゼが哺乳動物の O - G1cNAc アーゼである、請求項 9 に記載の組成物。 30

**【請求項 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、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

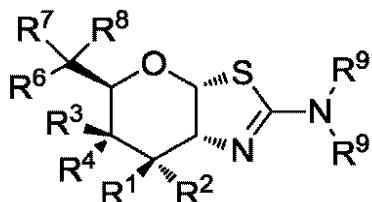
**【請求項 13】**

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物。

**【請求項 14】**

O - G1cNAc アーゼを選択的に阻害することを必要とする被験体において O - G1cNAc アーゼを選択的に阻害するための組成物であって、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩 : 40

## 【化48】



(I)

10

(式中、

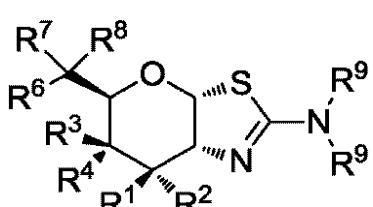
R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、H または F であり；R<sup>3</sup> は OR<sup>5</sup> であり、R<sup>4</sup> は H であるか、または R<sup>3</sup> は H であり、R<sup>4</sup> は OR<sup>5</sup> であり；各 R<sup>5</sup> は、独立して、H または C<sub>1～6</sub> アシルであり；R<sup>6</sup> は H、F、または OR<sup>5</sup> であり；R<sup>7</sup> は、H、F、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル（水素および F 以外の各々は、フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択され；R<sup>8</sup> は、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル、C<sub>3～6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか、または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各 R<sup>9</sup> は、独立して、H、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、および C<sub>1～6</sub> アルコキシからなる群から選択され、前記 C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、または C<sub>1～6</sub> アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または前記 2 つの R<sup>9</sup> 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で、場合によって独立して置換されており、R<sup>6</sup> が OR<sup>5</sup> である場合、R<sup>7</sup> は F 以外とする)

の有効量を含む組成物。

## 【請求項 15】

O-GlcNAc のレベルを高めることを必要とする被験体において O-GlcNAc のレベルを高めるための組成物であって、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩：

## 【化49】



(I)

40

(式中、

50

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、H または F であり；

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

各 R<sup>5</sup> は、独立して、H または C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アシルであり；

R<sup>6</sup> は H、F、または OR<sup>5</sup> であり；

R<sup>7</sup> は、H、F、C<sub>1</sub> ~ <sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ <sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ <sub>8</sub> アルキニル（水素および F 以外の各々は、フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択され；

R<sup>8</sup> は、C<sub>1</sub> ~ <sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ <sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ <sub>8</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか、または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；

10

各 R<sup>9</sup> は、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> アルケニル、C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> アルキニル、および C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシからなる群から選択され、前記 C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> アルケニル、C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> アルキニル、または C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または

前記 2 つの R<sup>9</sup> 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で、場合によって独立して置換されており、

20

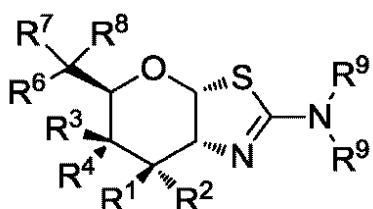
R<sup>6</sup> が OR<sup>5</sup> である場合、R<sup>7</sup> は F 以外とする）

の有効量を含む組成物。

【請求項 1 6】

O - G 1 c N A c アーゼによりモジュレートされる状態を処置することを必要とする被験体において O - G 1 c N A c アーゼによりモジュレートされる状態を処置するための組成物であって、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩：

【化 5 0】



30

(I)

(式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、H または F であり；

40

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

各 R<sup>5</sup> は、独立して、H または C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アシルであり；

R<sup>6</sup> は H、F、または OR<sup>5</sup> であり；

R<sup>7</sup> は、H、F、C<sub>1</sub> ~ <sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ <sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ <sub>8</sub> アルキニル（水素および F 以外の各々は、フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択され；

R<sup>8</sup> は、C<sub>1</sub> ~ <sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ <sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ <sub>8</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか、または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合するこ

50

とによって、ビニルを形成してもよく；

各 R<sup>9</sup> は、独立して、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、およびC<sub>1～6</sub>アルコキシからなる群から選択され、前記C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、またはC<sub>1～6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または

前記2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で、場合によって独立して置換されており、

R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする)

10

の有効量を含む組成物。

#### 【請求項17】

前記状態が、炎症性疾患、アレルギー、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、アテローム性動脈硬化症、間質性肺疾患(I LD)、特発性肺線維症、ILDであって、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎に伴うILD、全身性アナフィラキシーまたは過敏性応答、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー、自己免疫性疾患、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、移植片拒絶、同種移植片拒絶反応、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾癬、T-細胞媒介性乾癬、炎症性皮膚疾患、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、じんま疹、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、固体臓器移植拒絶、心臓移植拒絶、肺移植拒絶、肝臓移植拒絶、腎臓移植拒絶、脾臓移植拒絶、腎臓同種異系移植、肺同種異系移植、てんかん、疼痛、線維筋痛、脳卒中、神経保護からなる群のうちの1つまたは複数から選択される、請求項16に記載の組成物。

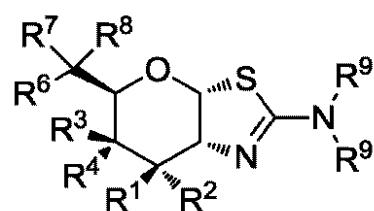
20

#### 【請求項18】

神経変性疾患、タウオパシー、がんおよび心臓障害からなる群から選択される状態を処置することを必要とする被験体において、神経変性疾患、タウオパシー、がんおよび心臓障害からなる群から選択される状態を処置するための組成物であって、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩：

30

#### 【化51】



(I)

40

(式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、HまたはFであり；

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

各R<sup>5</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1～6</sub>アシルであり；

R<sup>6</sup>はH、F、またはOR<sup>5</sup>であり；

R<sup>7</sup>は、H、F、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル(水素およびF以外の各々は、フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている)からなる群から選択され；

R<sup>8</sup>は、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロ

50

アルキル、アリールおよびヘテロアリール(フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている)からなる群から選択されるか、またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく;

各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>アルケニル、C<sub>3~6</sub>アルキニル、およびC<sub>1~6</sub>アルコキシからなる群から選択され、前記C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>アルケニル、C<sub>3~6</sub>アルキニル、またはC<sub>1~6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または

前記2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で、場合によって独立して置換されており、

R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする)

の有効量を含む組成物。

#### 【請求項19】

前記状態が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知障害を有する筋萎縮性側索硬化症(ALSci)、嗜銀性グレイン認知症、ブルーイト病、大脳皮質基底核変性症(CBD)、ボクサー認知症、カルシウム沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、染色体17と連結したパーキンソニズムを伴う前頭側頭認知症(FTDP-17)、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、グアドループパーキンソニズム、ハレルフォルデン・スパツ病(脳内の1型鉄蓄積を伴う神経変性)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン・ピック病(C型)、淡蒼球・橋脳・黒質退行変性、グアムのパーキンソン認知症複合、ピック病(PiD)、脳炎後パーキンソニズム(PEP)、プリオン病(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)、致命性家族性不眠症、およびクールー病を含む)、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上性麻痺( PSP )、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、統合失調症、軽度認知障害(MCI)、ニューロパシー(末梢神経障害、自律神経ニューロパシー、神経炎、および糖尿病性ニューロパシーを含む)、または縁内障からなる群のうちの1つまたは複数から選択される、請求項18に記載の組成物。

#### 【請求項20】

前記心臓障害が、虚血；出血；血液量減少性ショック；心筋梗塞；介在的心臓学的手法；心臓のバイパス手術；線溶療法；血管形成術；およびステント留置からなる群のうちの1つまたは複数から選択される、請求項18に記載の組成物。

#### 【請求項21】

前記化合物が、以下の化合物：

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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-((R)-1-ヒドロキシエチル)-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)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール；

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール；

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

10

20

30

40

50





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 ) - 7 - フルオロ - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( 10  
 ( S ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 2 - ( エチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 5 - ( R ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 2 - ( エチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 5 - ( S ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 ;  
 ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 5 - エチル - 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 ) - 7 - フルオロ - 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 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 S , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( S ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - オール ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - オール ;  
 ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 5 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 5 - ( ( R ) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 R , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( R ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 ;  
 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( S ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 ;  
 または前述の化合物のうちのいずれかの薬学的に許容される塩のうちの 1 つまたは複数からなる群から選択される、請求項 14 から 20 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 22】

前記化合物を投与することが、前記被験体における O - G 1 c N A c のレベルを増加させる、請求項 14 から 21 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 23】

前記被験体がヒトである、請求項 14 から 22 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 24】

薬品の調製における、式 ( I ) の化合物または薬学的に許容されるその塩：

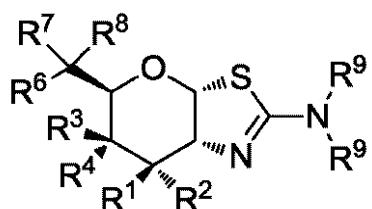
10

20

30

40

## 【化 5 2】



(I)

10

(式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、H または F であり；R<sup>3</sup> は OR<sup>5</sup> であり、R<sup>4</sup> は H であるか、または R<sup>3</sup> は H であり、R<sup>4</sup> は OR<sup>5</sup> であり；各 R<sup>5</sup> は、独立して、H または C<sub>1～6</sub> アシルであり；R<sup>6</sup> は H、F、または OR<sup>5</sup> であり；R<sup>7</sup> は、H、F、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル（水素および F 以外の各々は、フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択され；R<sup>8</sup> は、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル、C<sub>3～6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか、または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各 R<sup>9</sup> は、独立して、H、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、および C<sub>1～6</sub> アルコキシからなる群から選択され、前記 C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、または C<sub>1～6</sub> アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または前記 2 つの R<sup>9</sup> 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で、場合によって独立して置換されており、R<sup>6</sup> が OR<sup>5</sup> である場合、R<sup>7</sup> は F 以外とする）の有効量である化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

## 【請求項 2 5】

前記薬品が、O-GlcNAc アーゼを選択的に阻害するため、O-GlcNAc のレベルを増加させるため、O-GlcNAc アーゼによりモジュレート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 心臓障害 を処置するためのものである、請求項 2 4 に記載の使用。

## 【請求項 2 6】

40

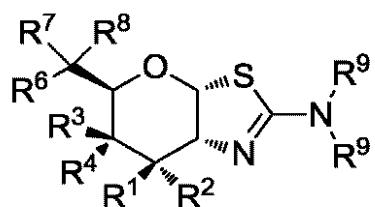
O-GlcNAc アーゼの選択的阻害剤のためのスクリーニングのための方法であって

、

a ) 第 1 の試料を試験化合物と接触させるステップと；

b ) 第 2 の試料を式 ( I ) の化合物

## 【化 5 3】



(I)

10

(式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、H または F であり；R<sup>3</sup> は OR<sup>5</sup> であり、R<sup>4</sup> は H であるか、または R<sup>3</sup> は H であり、R<sup>4</sup> は OR<sup>5</sup> であり；各 R<sup>5</sup> は、独立して、H または C<sub>1～6</sub> アシルであり；R<sup>6</sup> は H、F、または OR<sup>5</sup> であり；R<sup>7</sup> は、H、F、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル（水素および F 以外の各々は、フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択され；R<sup>8</sup> は、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル、C<sub>3～6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか、または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各 R<sup>9</sup> は、独立して、H、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、および C<sub>1～6</sub> アルコキシからなる群から選択され、前記 C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、または C<sub>1～6</sub> アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または前記 2 つの R<sup>9</sup> 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で、場合によって独立して置換されており、R<sup>6</sup> が OR<sup>5</sup> である場合、R<sup>7</sup> は F 以外とする）

と接触させるステップと；

c) 前記第 1 の試料および前記第 2 の試料における前記 O - G 1 c N A c アーゼの阻害レベルを求めるステップ

とを含む方法であって、

前記試験化合物が前記式 (I) の化合物と比較して、同じまたはそれより大きい前記 O - G 1 c N A c アーゼの阻害を示す場合、前記試験化合物が、O - G 1 c N A c アーゼの選択的阻害剤である、方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本出願は、グリコシダーゼを選択的に阻害する化合物およびその使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

広範囲な細胞タンパク質は、核と細胞質との両方において、O - グリコシドの連結を介して結合している单糖 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) の添加により翻訳後に修飾されている<sup>1</sup>。この修飾は、一般的に 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。 - N -

20

30

40

50

アセチルグルコサミン (GlcNAc) を、多くの核細胞質タンパク質の特定のセリンおよびトレオニン残基に、翻訳後に連結させることに関与している酵素は、O-GlcNAc 転移酵素 (OGT) である<sup>2～5</sup>。糖タンパク質 2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコピラノシダーゼ (O-GlcNAc アーゼ)<sup>6,7</sup>として公知の第 2 の酵素は、この翻訳後の修飾を除去することによって、タンパク質を遊離し、これによって O-GlcNAc-修飾は、タンパク質の存続期間中に数回生じる動的サイクルとなる<sup>8</sup>。

#### 【0003】

O-GlcNAc-修飾タンパク質は、例えば、転写<sup>9～12</sup>、プロテアソーム分解<sup>1</sup><sup>3</sup>、および細胞シグナル伝達<sup>1～4</sup>を含めた広範囲な重要な細胞機能を調節する。O-GlcNAc はまた、多くの構造タンパク質上にも見出される<sup>15～17</sup>。例えば、O-GlcNAc は、ニューロフィラメントタンパク質<sup>18,19</sup>、シナプシン<sup>6,20</sup>、シナプシン特異的クラスリン集合タンパク質 APP-3<sup>7</sup>、およびアンキリン G<sup>1～4</sup>を含めたいくつかの細胞骨格タンパク質上に見出されている<sup>21,22</sup>。O-GlcNAc 修飾は、脳内で豊富に存在することが見出されている。O-GlcNAc 修飾はまた、アルツハイマー病 (AD) およびがんを含めたいくつかの疾患の原因に明らかに関わっているタンパク質上にも見出されている。

#### 【0004】

例えば、ダウント症候群、ピック病、ニーマンピック病 C 型、および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を含めた AD およびいくつかの関連タウオバシーは、部分的には神経原線維変化 (NFT) の発症を特徴とすることが十分に確立されている。これらの NFT は、対らせん状細線維 (PHF) の凝集物であり、細胞骨格タンパク質である「タウ」の異常な形態で構成される。通常、タウは、ニューロン内でタンパク質および栄養を分配するのに不可欠な微小管の主要な細胞ネットワークを安定化させる。しかし AD 患者では、タウは、過剰リン酸化し、その正常な機能を破碎し、PHF を形成し、最終的に凝集して NFT を形成する。タウの 6 つのアイソフォームがヒトの脳内で見出されている。AD 患者では、タウの 6 つのすべてのアイソフォームが NFT 状態で見出され、すべてが著しく過剰リン酸化している<sup>23,24</sup>。健常な脳組織においてタウは、2 または 3 つのリン酸基しか保持していないのに対し、AD 患者の脳内で見出されるタウは、平均して 8 つのリン酸基を保持している<sup>25,26</sup>。AD 患者の脳内の NFT レベルと、認知症の重症度とが明白に対応していることは、AD においてタウの機能不全が主要な役割を担っていることを強く支持している<sup>27～29</sup>。このタウ過剰リン酸化の正確な原因是、未だ解明されていない。したがって、かなりの努力が、以下に費やされている：a) タウ過剰リン酸化の分子生理学的根拠を解明する；<sup>30</sup> および b) アルツハイマー病の進行がこれによって停止、または逆転されることさえも期待して、タウ過剰リン酸化を制限することができる方策を特定すること<sup>31～34</sup>。これまで、いくつかの一連の証拠により、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示唆されてきたが<sup>21,35,36</sup>、極めて最近になって、この過剰リン酸化に対する代替の根拠が浮上した<sup>21</sup>。

#### 【0005】

特に、タウのリン酸レベルが、タウ上の O-GlcNAc のレベルにより調節されることが明らかとなった。タウ上の O-GlcNAc の存在は、O-GlcNAc レベルをタウリン酸化レベルと相關させる研究を刺激した。リン酸化していることも公知であるアミノ酸残基において、O-GlcNAc 修飾が多くのタンパク質上に生じることが見出されたという観察に端を発し、この分野への関心が高まった<sup>37～39</sup>。この観察と一致して、リン酸化レベルの増加は、O-GlcNAc レベルの低減を結果として生じ、逆に、O-GlcNAc レベルの増加は、リン酸化レベルの低減と相關していることが見出された<sup>40</sup>。O-GlcNAc とリン酸化との間のこの相互の関連性は、「陰陽仮説」<sup>41</sup>と呼ばれ、酵素 OGT<sup>4</sup>は、タンパク質からリン酸基を除去するように働くホスファターゼと共に機能複合体を形成するという発見により強い生化学的支持を得ている<sup>42</sup>。リン酸化のように、O-GlcNAc はタンパク質の一生の間に数回除去および再導入され得る動的修飾である。示唆的に、O-GlcNAc アーゼをコード化している遺伝子は、AD に

連結している染色体の遺伝子座にマップされている<sup>7</sup>、<sup>4</sup><sup>3</sup>。ヒトA Dの脳内の過剰リン酸化したタウは、健常なヒトの脳内に見出されるO - G 1 c N A c レベルよりも著しく低いレベルを有する<sup>2</sup><sup>1</sup>。A Dに冒されたヒトの脳からの溶解性タウタンパク質のO - G 1 c N A c レベルは、健常な脳より著しく低いことが示されている<sup>2</sup><sup>1</sup>。さらに、罹患した脳からのP H Fは、どんなものであれ、あらゆるO - G 1 c N A c 修飾を完全に欠いていることが示唆された<sup>2</sup><sup>1</sup>。タウのこの低グリコシル化の分子的根拠は公知ではないが、キナーゼ活性の増加および/またはO - G 1 c N A c のプロセシングに関与している酵素のうちの1つの機能不全に起因し得る。この後者の観点を支持するように、マウスからのP C - 1 2 神経細胞と脳組織の切片との両方において、非選択性N - アセチルグルコサミニダーゼ (acetylglucosaminidase) 阻害剤を使用することによって、タウO - G 1 c N A c レベルを増加させ、これによりリン酸化レベルが低減したことが観察された<sup>2</sup><sup>1</sup>。これらの全体的結果は、A D患者において健常なO - G 1 c N A c レベルを維持することにより、例えば、O - G 1 c N A c アーゼの働きを阻害することにより、タウの過剰リン酸化、ならびにN F Tの形成および下流の作用を含めたタウ過剰リン酸化に関連する作用のすべてを遮断することができるはずであることを意味する。しかし、-ヘキソサミニダーゼの適切な機能は重要な意味を持つため、O - G 1 c N A c アーゼの働きを遮断するA Dの処置に対するいずれの潜在的な治療的介入も、ヘキソサミニダーゼAとBとの両方の同時の阻害を回避しなければならないことになる。

## 【0006】

ニューロンは、グルコースを保存しない、したがって脳は、血液により供給されるグルコースに依存することによって、その必須の代謝機能を維持する。特に脳内において、グルコース摂取および代謝は、加齢と共に低減することが示されている<sup>4</sup><sup>4</sup>。A D患者の脳内では、グルコース利用の著しい低減が生じ、これが、神経変性の潜在的な原因であると考えられる<sup>4</sup><sup>5</sup>。A D脳でのこのグルコース供給の低減に対する根拠<sup>4</sup><sup>6</sup> ~ <sup>4</sup><sup>8</sup>は、グルコース輸送の低減<sup>4</sup><sup>9</sup>、<sup>5</sup><sup>0</sup>、インスリンシグナル伝達の障害<sup>5</sup><sup>1</sup>、<sup>5</sup><sup>2</sup>、および血流の低減<sup>5</sup><sup>3</sup>のうちのいずれかに起因すると考えられる。

## 【0007】

このグルコース代謝障害を考慮すると、細胞に入るすべてのグルコースのうち、2 ~ 5%がヘキソサミン生合成経路へシャントされ、これにより、この経路の最終生成物である、ウリジン二リン酸 - N - アセチルグルコサミン (U D P - G 1 c N A c) の細胞内濃度が調節されることは注目に値する<sup>5</sup><sup>4</sup>。U D P - G 1 c N A c は、多くの核細胞質タンパク質の特定のセリンおよびトレオニン残基にG 1 c N A c を翻訳後に添加するように働く核細胞質酵素O - G 1 c N A c 転移酵素 (O G T)<sup>2</sup> ~ <sup>5</sup>の基質である。O G Tは、そのテトラトリコペプチド反復 (T P R) ドメインを介して、その基質<sup>5</sup><sup>5</sup>、<sup>5</sup><sup>6</sup>および結合パートナー<sup>4</sup><sup>2</sup>、<sup>5</sup><sup>7</sup>の多くを認識する<sup>5</sup><sup>8</sup>、<sup>5</sup><sup>9</sup>。上記に記載のように、O - G 1 c N A c アーゼ<sup>6</sup>、<sup>7</sup>は、この翻訳後修飾を除去することによって、タンパク質を遊離させ、O - G 1 c N A c - 修飾を、タンパク質の存続期間中に数回生じる動的サイクルにする<sup>8</sup>。O - G 1 c N A c は、タウおよびニューロフィラメントを含めた<sup>6</sup><sup>1</sup>、いくつかのタンパク質において公知のリン酸化部位<sup>1</sup><sup>0</sup>、<sup>3</sup><sup>8</sup>、<sup>3</sup><sup>9</sup>、<sup>6</sup><sup>0</sup>上に見出される。加えてO G Tは、独特な動力学的行動を示し、これにより細胞内のU D P - G 1 c N A c 基質濃度、およびしたがってグルコース供給に対して極めて敏感である<sup>4</sup><sup>2</sup>。

## 【0008】

ヘキソサミン生合成経路の公知の特性、O G Tの酵素特性、およびO - G 1 c N A c とリン酸化との間の相互関係と一致して、脳におけるグルコース利用の可能性の低減が、タウの過剰リン酸化をもたらすことが示されている<sup>4</sup><sup>5</sup>。したがってグルコース輸送および代謝の徐々の機能障害は、その原因が何であろうと、O - G 1 c N A c の低減およびタウ(および他のタンパク質)の過剰リン酸化をもたらす。したがって、O - G 1 c N A c アーゼの阻害は、健康な個体ならびにA Dまたは関連する神経変性疾患に罹患した患者の脳内で、年齢に関連するグルコース代謝機能障害を補正するはずである。

## 【0009】

10

20

30

40

50

これらの結果は、タウO-GlcNAcレベルを調節する機序における機能不全が、NFTおよび関連する神経変性の形成において極めて重要となり得ることを示唆している。治療的に有用な介入<sup>6-2</sup>としてタウ過剰リン酸化を遮断することに対する良好な支持が最近の研究から得られたが、これには、ヒトのタウを担持する遺伝子組み換えマウスをキナーゼ阻害剤で処置した場合、これらのマウスは、典型的な運動欠陥を発症せず<sup>3-4</sup>、別の場合には<sup>3-3</sup>、不溶性タウのレベルの低減を示すことが示されている。これらの研究は、この疾患のマウスモデルにおけるタウのリン酸化レベルの低下と、AD様行動の症状の軽減との間の明白なリンクを提供している。実際に、タウ過剰リン酸化の薬理学的モジュレーションは、ADおよび他の神経変性障害を処置するための有効な治療的方策として広く認識されている<sup>6-3</sup>。

10

#### 【0010】

タウ過剰リン酸化を制限するための小分子O-GlcNAcアーゼ阻害剤は、ADおよび関連するタウオパシーの処置のために考えられてきた<sup>6-4</sup>。具体的には、O-GlcNAcアーゼ阻害剤チアメット-Gは、病理学的に関連する部位で、培養されたPC-12細胞におけるタウリン酸化の減少に関わっている<sup>6-4</sup>。さらに、健常なスプラーグドーリーラットへのチアメット-Gの経口投与は、ラットの皮質と海馬の両方において、Thr231、Ser396およびSer422でのタウのリン酸化の減少に関わっている<sup>6-4</sup>。

#### 【0011】

O-GlcNAcタンパク質修飾レベルの増加が、虚血、出血、血液量过多症のショック、およびカルシウムパラドックスで引き起こされるストレスを含めた、心臓組織におけるストレスの病原性作用に対する保護を提供することを示す大量の証拠も存在する。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>6-5～7-1</sup>、外傷性出血<sup>7-2～7-4</sup>、血液量过多症によるショック<sup>7-5</sup>、およびカルシウムパラドックス<sup>6-5、7-6</sup>の動物モデルにおいて保護作用を発揮することが実証された。さらに、これら心保護的作用は、上昇したレベルのタンパク質O-GlcNAc修飾により媒介されることが強い証拠により示されている<sup>6-5、6-6、6-8、7-1、7-3、7-6～7-9</sup>。O-GlcNAc修飾は、パーキンソン病およびハンチントン病を含めた様々な神経変性疾患においてある役割を果たすという証拠も存在する<sup>8-0</sup>。

20

#### 【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化している3つの遺伝子を持つ。これら遺伝子の1つ目はO-GlcNAcアーゼをコード化する。O-GlcNAcアーゼは、原核病原菌からヒトに至るまでの多様な生体からの酵素を含むグリコシドヒドロラーゼのファミリー84のメンバーである(グリコシドヒドロラーゼのファミリー分類については、Coutinho, P.M. & Henrissat, B. (1999年) Carbohydrate-Active Enzymes server, URL: <http://afmb.cnrs-mrs.fr/CAZY/>を参照されたい)<sup>8-1、8-2</sup>。O-GlcNAcアーゼは、翻訳後に修飾されたタンパク質のセリンおよびトレオニン残基のO-GlcNAcを加水分解して除去するよう働く<sup>1、6、7、8-3、8-4</sup>。多くの細胞内タンパク質上のO-GlcNAcの存在と一致して、酵素O-GlcNAcアーゼは、II型糖尿病<sup>1-4、8-5、AD16、21、8-6</sup>、およびがん<sup>2-2、8-7</sup>を含めたいくつかの疾患原因において、ある役割を有するようになる。O-GlcNAcアーゼは、恐らくもっと早い段階で<sup>1-8、1-9</sup>単離されただろうが、タンパク質のセリンおよびトレオニン残基からO-GlcNAcを切断する働きにおけるその生化学的役割が理解されるまでに約20年が経過した<sup>6</sup>。さらに最近になって、O-GlcNAcアーゼは、クローン化され<sup>7</sup>、部分的に特徴付けられ<sup>2-0</sup>、ヒストニアセチル転移酵素として追加的活性を有することが示唆された<sup>2-0</sup>。しかし、この酵素の触媒機序については、あまり公知ではなかった。

30

#### 【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切断を触媒する酵素をコード化する。HEXAおよびHE

40

50

X B の遺伝子産物は、2つの二量体のアイソザイム、ヘキソサミニダーゼ A およびヘキソサミニダーゼ B をそれぞれ主に産出する。ヘテロダイマー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で構成される。ホモ二量体アイソザイムであるヘキソサミニダーゼ B ( ) は、2つのサブユニットで構成される。2つのサブユニット、サブユニットおよびサブユニットは高レベルの配列同一性を保持する。これらの酵素の両方が、グリコシドヒドロラーゼのファミリー 20 のメンバーとして分類され、リソソーム内に通常局在化している。これらのリソソーム - ヘキソサミニダーゼが適切に機能することは、ヒトの発展に対して重要な意味を持ち、これは、ヘキソサミニダーゼ A およびヘキソサミニダーゼ B における機能不全にそれぞれ起因する痛ましい遺伝子疾病、ティサックス病およびサンドホフ病により強調される事実である<sup>8 8</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、結果として神経系の機能障害および変形が生じる。生体レベルのガングリオシドの蓄積の有害作用は依然として明らかにされていない<sup>8 9</sup>。

#### 【 0 0 1 4 】

これらの - N - アセチル - グルコサミニダーゼの生物学的重要性の結果として、グリコシダーゼの小分子阻害剤<sup>9 0 ~ 9 3</sup>は、生物学的過程および潜在的治療用の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ためのツールとしてかなりの注目を受けた<sup>9 4</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って、遺伝子のノックアウト研究において、用量を急速に変動させる、または処置を完全に中止するための能力を含めた、いくつかの利点が提供される。

#### 【 0 0 1 5 】

しかし、O - G 1 c N A c アーゼを含む哺乳動物のグリコシダーゼの機能を遮断するための阻害剤の開発における主要な課題は、高等な真正核細胞の組織内に存在する、機能的に関連する多数の酵素である。したがって、複合体の表現型は、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ので、1つの特定の酵素の細胞内および生体内における生理的役割を研究する際に非選択的阻害剤を使用することは複雑である。 - N - アセチルグルコサミニダーゼの場合、O - G 1 c N A c アーゼ機能を遮断するように働く多くの化合物は、非特異的であり、リソソーム - ヘキソサミニダーゼを阻害するよう強力に働く。

#### 【 0 0 1 6 】

細胞内および組織内の両方における O - G 1 c N A c 翻訳後の修飾の研究において使用された - N - アセチル - グルコサミニダーゼのより良好に特徴付けられたいつかの阻害剤は、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 5 ~ 9 8</sup>。

#### 【 0 0 1 7 】

S T Z は、膵島細胞に対して特に有害な作用を有するので、糖尿病誘発性化合物として長い間使用してきた<sup>9 9</sup>。S T Z は、細胞DNAのアルキル化<sup>9 9 、 1 0 0</sup>ならびに一酸化窒素を含めたラジカル種の生成の両方を介してその細胞毒性作用を発揮する<sup>1 0 1</sup>。結果として生じるDNA鎖の破損は、細胞内NAD+レベルを枯渇させ、最終的に細胞死をもたらすという正味の作用を有するポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ (P A R P) の活性化<sup>1 0 2</sup>を促進する<sup>1 0 3 、 1 0 4</sup>。他の研究者は、代わりに、S T Z の毒性は、膵島細胞内に高度に発現する O - G 1 c N A c アーゼの不可逆的阻害の結果であると提案した<sup>9 5 、 1 0 5</sup>。しかしこの仮説は、2つの独立した研究グループによって疑問視された<sup>1 0 6 、 1 0 7</sup>。タンパク質上の細胞内 O - G 1 c N A c レベルは、多くの形態の細胞ストレスに応答して増加するので<sup>1 0 8</sup>、S T Z は、O - G 1 c N A c アーゼに対する特異的および直接的な任意の働きを介するというよりむしろ、細胞ストレスを誘発することによりタンパク質に対する O - G 1 c N A c - 修飾レベルの増加を結果として生じることが可能であるようにみえる。実際に、H a n o v e r および共同研究者は、S T Z

10

20

30

40

50

が、不完全で、いくらか選択的なO-GlcNAcアーゼ阻害剤として機能することを示し<sup>109</sup>、他の研究者らは、STZが、O-GlcNAcアーゼを不可逆的に阻害するように働いていることを提案したが<sup>110</sup>、このモードの働きの明白な実証は存在しない。さらに最近になって、STZは、O-GlcNAcアーゼを不可逆的に阻害しないことが示された<sup>111</sup>。

#### 【0018】

NAG-チアゾリンは、ファミリー20のヘキソサミニダーゼ<sup>93</sup>、<sup>112</sup>、およびさらに最近になって、ファミリー84のO-GlcNAcアーゼの強力な阻害剤であることが見出された<sup>111</sup>。その作用強度にもかかわらず、複雑な生物学的状況においてNAG-チアゾリンを使用するマイナス面は、NAG-チアゾリンが選択性を欠き、したがって複数の細胞プロセスを混乱させることである。  
10

#### 【0019】

PUGNAcは、選択性の欠如という同じ問題を持つ別の化合物であるが、ヒトO-GlcNAcアーゼ<sup>6</sup>、<sup>113</sup>と、ファミリー20のヒト-ヘキソサミニダーゼとの両方の阻害剤として使用してきた<sup>114</sup>。Vasel1aおよび共同研究者によって開発されたこの分子は、Canavalia ensiformis、Mucor rouxiからの-N-アセチル-グルコサミニダーゼ、およびウシ腎臓からの-ヘキソサミニダーゼの強力な競合阻害剤であることが見出された<sup>91</sup>。外傷性出血のラットモデルにPUGNAcを投与すると、炎症誘発性サイトカインTNF-αおよびIL-6の循環レベルが低減することが実証された<sup>115</sup>。細胞ベースのリンパ球活性化モデルにおいてPUGNAcを投与すると、サイトカインIL-2の産生が低減することも示されている<sup>116</sup>。その後の研究により、PUGNAcを動物モデルに使用することによって、左冠状動脈閉塞後の心筋の梗塞サイズを減少させることができることが示された<sup>117</sup>。外傷性出血のラットモデルにおいて、O-GlcNAcアーゼの阻害剤であるPUGNAcの投与によってO-GlcNAcレベルを上昇させると、心臓の機能が改善するという事実は特に重要である<sup>115</sup>、<sup>118</sup>。さらに、新生仔のラットの心室筋細胞を使用した虚血/再灌流障害の細胞モデルにおいてPUGNAcでの処置によりO-GlcNAcレベルを上昇させると、未処置の細胞と比較して細胞生存度が改善し、ネクローシスおよびアポトーシスが減少した<sup>119</sup>。  
20

#### 【0020】

さらに最近になって、虚血/再灌流および酸化ストレスを含めた細胞ストレスの細胞ベースのモデルにおいて、選択的O-GlcNAcアーゼ阻害剤NBuTGTは保護活性を示すことが示唆された<sup>120</sup>。この研究は、O-GlcNAcアーゼ阻害剤の使用は、タンパク質O-GlcNAcレベルを高め、これによって、心臓組織におけるストレスの病原性作用を阻止することを示唆している。  
30

#### 【0021】

2006年3月1日に出願され、2006年9月8日に特許文献1として公開された、国際特許出願番号PCT/CA2006/000300；2007年8月31日に出願され、2008年3月6日、特許文献2として公開されたPCT/CA2007/001554；2009年7月31日に出願され、2010年2月4日に特許文献3として公開されたPCT/CA2009/001087；2009年7月31日に出願され、2010年2月4日に特許文献4として公開されたPCT/CA2009/001088；2009年9月16日に出願され、2010年4月8日に特許文献5として公開されたPCT/CA2009/001302；2011年5月10日に出願され、2011年11月17日に特許文献6として公開されたPCT/CA2011/000548；2011年11月8日に出願され、2012年5月18日に特許文献7として公開されたPCT/CA/2011/001241；および2011年11月8日に出願され、2012年5月18日に特許文献8として公開されたPCT/US2011/059668は、O-GlcNAcアーゼの選択的阻害剤について記載している。  
40

#### 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0022】

【特許文献1】国際公開第2006/092049号  
 【特許文献2】国際公開第2008/025170号  
 【特許文献3】国際公開第2010/012106号  
 【特許文献4】国際公開第2010/012107号  
 【特許文献5】国際公開第2010/037207号  
 【特許文献6】国際公開第2011/140640号  
 【特許文献7】国際公開第2012/061927号  
 【特許文献8】国際公開第2012/064680号

10

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0023】

本発明は、部分的に、グリコシダーゼを選択的に阻害するための化合物、化合物のプロドラッグ、化合物およびプロドラッグの使用、化合物または化合物のプロドラッグを含む医薬組成物、ならびにO-GlcNAcアーゼの欠乏もしくは過剰発現および/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を処置する方法を提供する。

## 【0024】

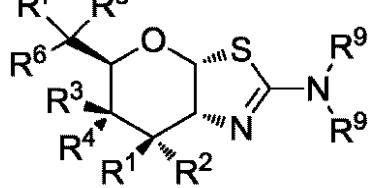
一態様では、本発明は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する

20

## :

## 【0025】

## 【化1】



30

(I)

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、HまたはFであってよく；R<sup>3</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく、R<sup>4</sup>はHであってよいか、またはR<sup>3</sup>はHであってよく、R<sup>4</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく；各R<sup>5</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1～6</sub>アシルであってよく；R<sup>6</sup>は、H、F、またはOR<sup>5</sup>であってよく；R<sup>7</sup>は、H、F、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル（水素およびF以外の各々は、フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されてもよく；R<sup>8</sup>は、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、およびC<sub>1～6</sub>アルコキシからなる群から選択されてもよく、このC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、もしくはC<sub>1～6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよいか、または2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって独立して置換されていてもよく；R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする）。

40

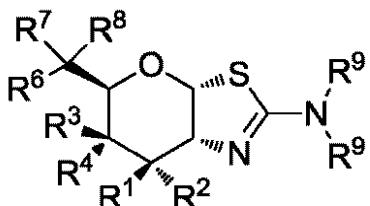
50

## 【0026】

代替の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する：

## 【0027】

## 【化2】



10

(I)

(式中、R<sup>1</sup>はHであってよく、R<sup>2</sup>はFであってよいか、またはR<sup>1</sup>はFであってよく、R<sup>2</sup>はHであってよく；R<sup>3</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく、R<sup>4</sup>はHであってよいか、またはR<sup>3</sup>はHであってよく、R<sup>4</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく；各R<sup>5</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシルであってよく；R<sup>6</sup>は、H、F、またはOR<sup>5</sup>であってよく；R<sup>7</sup>は、H、F、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニル（水素およびF以外の各々は、フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されてもよく；R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、およびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシからなる群から選択されてもよく、このC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、もしくはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよいか、または2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって独立して置換されていてもよく；R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする）。

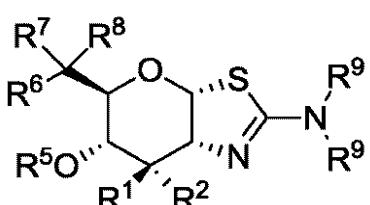
20

## 【0028】

代替の実施形態では、本発明は、式(Ia)の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する：

## 【0029】

## 【化3】



30

(Ia)

(式中、R<sup>1</sup>はHであってよく、R<sup>2</sup>はFであってよいか、またはR<sup>1</sup>はFであってよく、R<sup>2</sup>はHであってよく；各R<sup>5</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシルであってよく；R<sup>6</sup>は、H、F、またはOR<sup>5</sup>であってよく；R<sup>7</sup>は、H、F、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニル（水素およびF以外の各々は、フルオロまたはOHまたはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されてもよく；R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたはOHまたはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、およびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシからなる群から選択されてもよく、このC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、もしくはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよいか、または2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって独立して置換されていてもよく；R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする）。

40

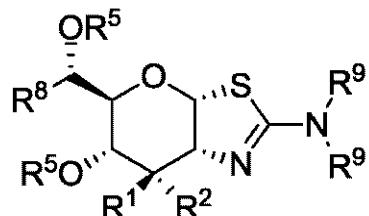
の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている) からなる群から選択されてもよく; R<sup>8</sup> は、 C<sub>1</sub> ~ <sub>8</sub> アルキル、 C<sub>2</sub> ~ <sub>8</sub> アルケニル、 C<sub>2</sub> ~ <sub>8</sub> アルキニル、 C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール(フルオロまたはOHの 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている) からなる群から選択されるか; または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく; 各 R<sup>9</sup> は、独立して、 H、 C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、 C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> アルケニル、 C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> アルキニル、および C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシからなる群から選択されてもよく、この C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、 C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> アルケニル、 C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> アルキニル、もしくは C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシは、フルオロ、 OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよいか、または 2 つの R<sup>9</sup> 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、 OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって独立して置換されていてもよく; R<sup>6</sup> が OR<sup>5</sup> である場合、 R<sup>7</sup> は F 以外とする)。

## 【0030】

代替の実施形態では、本発明は、式(Ib)の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する:

## 【0031】

## 【化4】



10

20

(Ib)

(式中、 R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、 H または F であってよく; 各 R<sup>5</sup> は、独立して、 H または C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アシルであってよく; R<sup>8</sup> は、 C<sub>1</sub> ~ <sub>8</sub> アルキル、 C<sub>2</sub> ~ <sub>8</sub> アルケニル、 C<sub>2</sub> ~ <sub>8</sub> アルキニル、 C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール(フルオロまたはOHの 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている) からなる群から選択されてもよく; 各 R<sup>9</sup> は、独立して、 H、 C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、 C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> アルケニル、 C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> アルキニル、および C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシからなる群から選択されてもよく、この C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、 C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> アルケニル、 C<sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> アルキニル、もしくは C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルコキシは、フルオロ、 OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよいか、またはこの 2 つの R<sup>9</sup> 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、 OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数の置換基で場合によって独立して置換されている)。

30

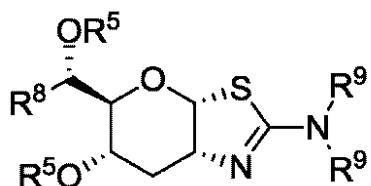
## 【0032】

40

代替の実施形態では、本発明は、式(Ic)の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する:

## 【0033】

## 【化5】



(Ic)

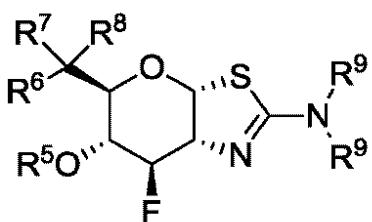
(式中、各R<sup>5</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1～6</sub>アシルであってよく；R<sup>8</sup>は、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されてもよく；各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、およびC<sub>1～6</sub>アルコキシからなる群から選択されてもよく、このC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、もしくはC<sub>1～6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよいか、またはこの2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数の置換基で場合によって独立して置換されている）。 10

## 【0034】

代替の実施形態では、本発明は、式(I d)の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する：

## 【0035】

## 【化6】



(Id)

(式中、各R<sup>5</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1～6</sub>アシルであってよく；R<sup>6</sup>は、H、F、またはOR<sup>5</sup>であってよく；R<sup>7</sup>は、H、F、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル（水素およびF以外の各々は、フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されてもよく；R<sup>8</sup>は、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、およびC<sub>1～6</sub>アルコキシからなる群から選択されてもよく、このC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、もしくはC<sub>1～6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよいか、または2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を 40

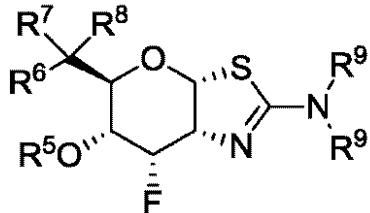
有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって独立して置換されていてもよく ; R<sup>6</sup> が O R<sup>5</sup> である場合、R<sup>7</sup> は F 以外とする)。

## 【0036】

代替の実施形態では、本発明は、式(Ⅰe)の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する：

## 【0037】

## 【化7】



10

(Ie)

(式中、各 R<sup>5</sup> は、独立して、H または C<sub>1～6</sub> アシルであってよく ; R<sup>6</sup> は、H、F、または O R<sup>5</sup> であってよく ; R<sup>7</sup> は、H、F、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル (水素および F 以外の各々は、フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている) からなる群から選択されてもよく ; R<sup>8</sup> は、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル、C<sub>3～6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール (フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている) からなる群から選択されるか ; または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく ; 各 R<sup>9</sup> は、独立して、H、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、および C<sub>1～6</sub> アルコキシからなる群から選択されてもよく、この C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、もしくは C<sub>1～6</sub> アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよいのか、または 2 つの R<sup>9</sup> 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって独立して置換されていてもよく ; R<sup>6</sup> が O R<sup>5</sup> である場合、R<sup>7</sup> は F 以外とする)。

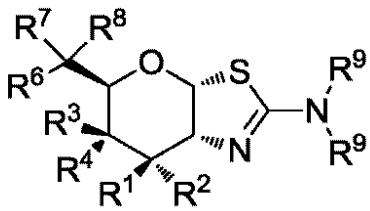
20

## 【0038】

代替の実施形態では、本発明は、式(Ⅰ)の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する：

## 【0039】

## 【化8】



30

(I)

(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して H または F であってよく ; R<sup>3</sup> は O R<sup>5</sup> であってよく、R<sup>4</sup> は H であってよいか、または R<sup>3</sup> は H であってよく、R<sup>4</sup> は O R<sup>5</sup> であってよく ; 各 R<sup>5</sup> は、独立して、H またはアシルであってよく ; R<sup>6</sup> は、H、F、または O R<sup>5</sup> であってよく ; R<sup>7</sup> は、H、F、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル (水素以外の各々は、フルオロおよび OH を有する 1 つから最大数までの置換基で場

40

合によって置換されている)からなる群から選択されてもよく; R<sup>8</sup>は、C<sub>1~8</sub>アルキル、C<sub>2~8</sub>アルケニル、C<sub>2~8</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール(フルオロおよびOHを有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている)からなる群から選択されてもよく; 各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~6</sub>アルケニル、C<sub>3~6</sub>アルキニル、またはC<sub>1~6</sub>アルコキシからなる群から選択されてもよく; 2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成してもよく; R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする)。

## 【0040】

代替の実施形態では、化合物はプロドラッグであってよく; この化合物は、O-糖タンパク質2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコピラノシダーゼ(O-GlcNAcアーゼ)を選択的に阻害することができ; この化合物は、O-GlcNAcアーゼ(例えば、哺乳動物のO-GlcNAcアーゼ)と選択的に結合することができ; この化合物は、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することができ; この化合物は、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もよい。

## 【0041】

代替の実施形態では、式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、または式(Ie)による化合物は、増強された浸透率を有することができる。

## 【0042】

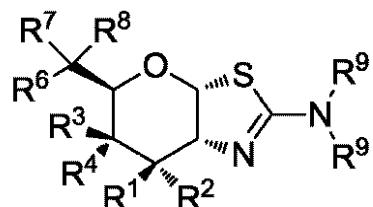
代替の態様では、本発明は、本発明による化合物を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

## 【0043】

代替の態様では、本発明は、O-GlcNAcアーゼを選択的に阻害する、またはO-GlcNAcアーゼを阻害することを必要とする被験体におけるO-GlcNAcアーゼを阻害する、またはO-GlcNAcのレベルを増加させる、または式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を、神経変性疾患、タウオパシー、がんまたはストレスを処置することを必要とする被験体に投与することによって、この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処置する方法を提供する:

## 【0044】

## 【化9】



(I)

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、HまたはFであってよく; R<sup>3</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく、R<sup>4</sup>はHであってよいか、またはR<sup>3</sup>はHであってよく、R<sup>4</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく; 各R<sup>5</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1~6</sub>アシルであってよく; R<sup>6</sup>は、H、F、またはOR<sup>5</sup>であってよく; R<sup>7</sup>は、H、F、C<sub>1~8</sub>アルキル、C<sub>2~8</sub>アルケニル、C<sub>2~8</sub>アルキニル(水素およびF以外の各々は、フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている)からなる群から選択されてもよく; R<sup>8</sup>は、C<sub>1~8</sub>アルキル、C<sub>2~8</sub>アルケニル、C<sub>2~8</sub>アルキニル、C<sub>3~6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール(フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている)からなる群から選択されるか; またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく; 各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1~6</sub>

10

20

30

40

50

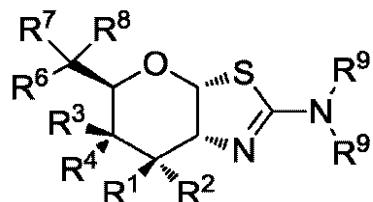
アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、およびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシからなる群から選択されてもよく、このC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、もしくはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよい、または2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって独立して置換されていてもよく；R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする）。この状態は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認知障害を有する筋萎縮性側索硬化症（ALScic）、嗜銀性グレイン認知症、ブルーイト病（bluit disease）、大脳皮質基底核変性症（CBD）、ボクサ－認知症、カルシウム沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、染色体17と連結したパーキンソニズムを伴う前頭側頭認知症（FTDP-17）、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、グアドループパーキンソニズム、ハレルフォルデン-スパッツ病（脳内の1型鉄蓄積を伴う神経変性）、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン-ピック病（C型）、淡蒼球-橋脳-黒質退行変性（Pallido-ponto-nigral degeneration）、グアムのパーキンソン認知症複合、ピック病（PiD）、脳炎後パーキンソニズム（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）、致命性家族性不眠症、およびクールー病を含む）、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上性麻痺（ PSP）、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、統合失調症、軽度認知障害（MCI）、ニューロパシー（末梢神経障害、自律神経ニューロパシー、神経炎、および糖尿病性ニューロパシーを含む）、または緑内障であってよい。このストレスは、心臓の障害、例えば、虚血；出血；血液量減少性ショック；心筋梗塞；介在的心臓学的手法；心臓のバイパス手術；線溶療法；血管形成術；またはステント留置などであってよい。  
10  
20

## 【0045】

代替の態様では、本発明は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を、神経変性疾患、タウオパシー、がんまたはストレスを除くO-GlcNAcアーゼ媒介性状態を処置することを必要とする被験体に投与することによって、この被験体において、神経変性疾患、タウオパシー、がんまたはストレスを除くO-GlcNAcアーゼ媒介性状態を処置する方法を提供する：  
30

## 【0046】

## 【化10】



(I)

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、HまたはFであってよく；R<sup>3</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく、R<sup>4</sup>はHであってよい、またはR<sup>3</sup>はHであってよく、R<sup>4</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく；各R<sup>5</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシルであってよく；R<sup>6</sup>は、H、F、またはOR<sup>5</sup>であってよく；R<sup>7</sup>は、H、F、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニル（水素およびF以外の各々は、フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されてもよく；R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群  
40  
50

から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、およびC<sub>1～6</sub>アルコキシからなる群から選択されてもよく、このC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、もしくはC<sub>1～6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよい、または2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって独立して置換されていてもよく；R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする）。一部の実施形態では、状態は、炎症性疾患またはアレルギー性疾患、例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、アテローム性動脈硬化症、間質性肺疾患（ILD）（例えば、特発性肺線維症、または関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎に伴うILD）；全身性アナフィラキシーまたは過敏性応答、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー；自己免疫性疾患、例えば、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（同種移植片拒絶反応または移植片対宿主病を含む）など；炎症性腸疾患、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎など；脊椎関節症；強皮症；乾癬（T-細胞媒介性乾癬を含む）および炎症性皮膚疾患、例えば、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、じんま疹など；血管炎（例えば、壊死性、皮膚性および過敏性血管炎）；好酸球性筋炎（eosinophilic myotis）、および好酸球性筋膜炎（eosinophilic fasciitis）；移植片拒絶、特にこれらに限定されないが、固体臓器移植、例えば、心臓、肺、肝臓、腎臓、および膵臓移植など（例えば腎臓および肺の同種異系移植）；てんかん；疼痛；線維筋痛；脳卒中、例えば、脳卒中後の神経保護などであってよい。  
10

#### 【0047】

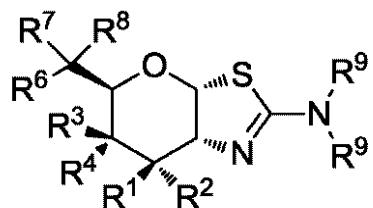
代替の実施形態では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、HまたはFであってよく；R<sup>3</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく、R<sup>4</sup>はHであってよい、またはR<sup>3</sup>はHであってよく、R<sup>4</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく；各R<sup>5</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1～6</sub>アシルであってよく；R<sup>6</sup>は、H、F、またはOR<sup>5</sup>であってよく；R<sup>7</sup>は、H、F、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル（水素およびF以外の各々は、フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されてもよく；R<sup>8</sup>は、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、およびC<sub>1～6</sub>アルコキシからなる群から選択されてもよく、このC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、もしくはC<sub>1～6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよい、または2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって独立して置換されていてもよい；R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする。投与は、被験体においてO-GlcNAcのレベルを増加することができる。この被験体はヒトであってよい。  
30  
40

#### 【0048】

代替の態様では、本発明は、薬品の調製における、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量である化合物の使用を提供する：

#### 【0049】

## 【化11】



(I)

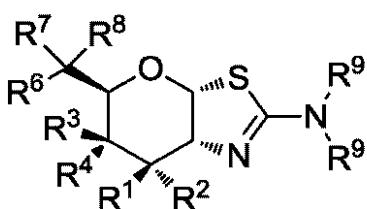
(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、HまたはFであってよく；R<sup>3</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく、R<sup>4</sup>はHであってよいか、またはR<sup>3</sup>はHであってよく、R<sup>4</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく；各R<sup>5</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1～6</sub>アシルであってよく；R<sup>6</sup>は、H、F、またはOR<sup>5</sup>であってよく；R<sup>7</sup>は、H、F、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル（水素およびF以外の各々は、フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されてもよく；R<sup>8</sup>は、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、およびC<sub>1～6</sub>アルコキシからなる群から選択されてもよく、このC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、もしくはC<sub>1～6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよいか、または2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって独立して置換されていてもよく；R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする）。薬品は、OG1cNAcアーゼを選択的に阻害するため、OG1cNAcのレベルを増加させるため、OG1cNAcアーゼによりモジュレートされる状態を処置するため、神経変性疾患、タウオパシー、がん、またはストレスを処置するためであってよい。 10 20 30

## 【0050】

代替の態様では、本発明は、a) 第1の試料を試験化合物と接触させること；b) 第2の試料を式(I)の化合物

## 【0051】

## 【化12】



(I)

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立してHまたはFであってよく；R<sup>3</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく、R<sup>4</sup>はHであってよいか、またはR<sup>3</sup>はHであってよく、R<sup>4</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく；各R<sup>5</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1～6</sub>アシルであってよく；R<sup>6</sup>は、H、F、またはOR<sup>5</sup>であってよく；R<sup>7</sup>は、H、F、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル（水素およびF以外の各々は、フルオロまたはOHの1つまたは複数を有す 40 50

る 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている) からなる群から選択されてもよく; R<sup>8</sup> は、 C<sub>1~8</sub> アルキル、 C<sub>2~8</sub> アルケニル、 C<sub>2~8</sub> アルキニル、 C<sub>3~6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール(フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている) からなる群から選択されるか; または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく; 各 R<sup>9</sup> は、独立して、 H、 C<sub>1~6</sub> アルキル、 C<sub>3~6</sub> アルケニル、 C<sub>3~6</sub> アルキニル、および C<sub>1~6</sub> アルコキシからなる群から選択されてもよく、この C<sub>1~6</sub> アルキル、 C<sub>3~6</sub> アルケニル、 C<sub>3~6</sub> アルキニル、もしくは C<sub>1~6</sub> アルコキシは、フルオロ、 OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよいか、または2つのR<sup>9</sup> 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、 OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって独立して置換されていてもよく; R<sup>6</sup> が OR<sup>5</sup> である場合、 R<sup>7</sup> は F 以外とする)と接触させること;c) 第1のおよび第2の試料における O-G1cNAc アーゼの阻害レベルを求めるこによって、 O-G1cNAc アーゼの選択的阻害剤に対してスクリーニングを行うための方法であって、この試験化合物が、式(I)の化合物と比較して、同じまたはそれより大きい O-G1cNAc アーゼの阻害を示す場合、この試験化合物は、 O-G1cNAc アーゼの選択的阻害剤である方法を提供する。

## 【0052】

10

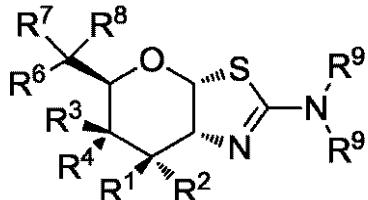
この発明の概要は、必ずしも本発明のすべて特徴を記載しているわけではない。

本発明は、例えば、以下を提供する。

## (項目1)

式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩:

## 【化47】



(I)

30

## (式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、 H または F であり;

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

各 R<sup>5</sup> は、独立して、 H または C<sub>1~6</sub> アシルであり;

R<sup>6</sup> は H、 F、 または OR<sup>5</sup> であり;

R<sup>7</sup> は、 H、 F、 C<sub>1~8</sub> アルキル、 C<sub>2~8</sub> アルケニル、 C<sub>2~8</sub> アルキニル(水素および F 以外の各々は、フルオロまたは OH の1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている) からなる群から選択され、;

R<sup>8</sup> は、 C<sub>1~8</sub> アルキル、 C<sub>2~8</sub> アルケニル、 C<sub>2~8</sub> アルキニル、 C<sub>3~6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール(フルオロまたは OH の1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている) からなる群から選択されるか、または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく;

各 R<sup>9</sup> は、独立して、 H、 C<sub>1~6</sub> アルキル、 C<sub>3~6</sub> アルケニル、 C<sub>3~6</sub> アルキニル、および C<sub>1~6</sub> アルコキシからなる群から選択され、前記 C<sub>1~6</sub> アルキル、 C<sub>3~6</sub>

40

50

アルケニル、C<sub>3</sub> ~ 6 アルキニル、またはC<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または

2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数の置換基で、場合によって独立して置換されており、

R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする)。

(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OHであり、R<sup>2</sup>がHであり；

10

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

R<sup>6</sup>がHまたはOHであり；

R<sup>7</sup>がHまたはCH<sub>3</sub>であり；

R<sup>8</sup>がCH<sub>3</sub>またはCF<sub>3</sub>であり；

各R<sup>9</sup>が、独立して、H、CH<sub>3</sub>、およびCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>からなる群から選択されるか、またはNR<sup>9</sup>がアゼチジン-1-イルである、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>6</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)

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であり；

20

R<sup>3</sup>がHであり；

R<sup>4</sup>がOR<sup>5</sup>である、項目1に記載の化合物。

(項目5)

表1に記載されている化合物である、項目1に記載の化合物。

(項目6)

以下の群：

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 7 - フルオロ - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 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；

30

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 7 - フルオロ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 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) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ[3, 2 - d]チアゾール - 6 - オール；

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ[3, 2 - d]チアゾール - 6 - オール；

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (ジメチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ[3, 2 - d]チアゾール - 6 - オール；

40

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (ジメチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ[3, 2 - d]チアゾール - 6 - オール；

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ[3, 2 - d]チアゾール - 6 - オール；

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 7 - フルオロ - 5 - ((S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ[3, 2 - d]チアゾール - 6 - オール；

50







(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 2 - (アゼチジン-1-イル) - 7 - フルオロ  
- 5 - ((S)-1-ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ-3aH-  
ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール;  
(3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR) - 2 - (アゼチジン-1-イル) - 7 - フルオロ  
- 5 - ((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7  
a - テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール;  
(3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR) - 2 - (アゼチジン-1-イル) - 7 - フルオロ  
- 5 - ((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7  
a - 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 - ((S)-1-ヒドロキシ  
エチル) - 2 - (ピロリジン-1-イル) - 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, 5S, 6R, 7S, 7aR) - 7 - フルオロ-2 - (ピロリジン-1-イル)  
- 5 - ((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7  
a - 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 - ((R)-2-フルオロ-1-  
ヒドロキシエチル) - 2 - (メチルアミノ) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ-3a  
H-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール;  
(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR) - 5 - ((R)-2, 2-ジフルオロ-1-ヒド  
ロキシエチル) - 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;  
(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR) - 7 - フルオロ-5 - ((R)-2-フルオロ-1-  
ヒドロキシエチル) - 2 - (メチルアミノ) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ-3  
aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール;  
(3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR) - 5 - ((R)-2, 2-ジフルオロ-1-ヒド  
ロキシエチル) - 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;  
(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 7 - フルオロ-5 - ((S)-1-ヒドロキシ  
プロピル) - 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) - 5 - ((S)-3, 3-ジフルオロ-1-ヒド  
ロキシプロピル) - 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;  
(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 7 - フルオロ-2 - (メチルアミノ) - 5 - ((  
S)-3, 3, 3-トリフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) - 5, 6, 7, 7a - テ  
トラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール;  
(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 5 - ((S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)  
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-3  
aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール;  
(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 5 - ((S)-シクロブチル(ヒドロキシ)  
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-3  
aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール;  
(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR) - 5 - ((S)-シクロペンチル(ヒドロキシ)  
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-3  
aH-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 - ((S)-1-ヒドロキシ  
プロピル) - 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, 7S, 7aR) - 5 - ((S)-3, 3-ジフルオロ-1-ヒド  
ロキシプロピル) - 7 - フルオロ-2 - (メチルアミノ) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒ  
ブロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール;

ドロ - 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 - オール ;  
 ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシプロピル ) - 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 ;  
 ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 5 - ( ( S ) - シクロプロピル ( ヒドロキシメチル ) - 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 R , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 5 - ( ( S ) - シクロプロチル ( ヒドロキシメチル ) - 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 R , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 5 - ( ( S ) - シクロペンチル ( ヒドロキシメチル ) - 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 R , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ビニル - 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 ;  
 ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 S , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 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

から選択される、項目 1 に記載の化合物または前述の化合物のうちのいずれかの薬学的に許容される塩。

( 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 - 糖タンパク質 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 アーゼ ) 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 - G 1 c N A c アーゼと選択的に結合する、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

( 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 - G 1 c N A c ) 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 - G 1 c N A c アーゼが哺乳動物の O - G 1 c N A c アーゼである、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薬学的に許容されるその塩を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物。

( 項目 14 )

O - G 1 c N A c アーゼを選択的に阻害することを必要とする被験体において O - G 1 c N A c アーゼを選択的に阻害する方法であって、式 ( I ) の化合物または薬学的に許容されるその塩 :

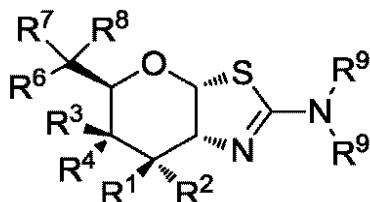
10

20

30

40

## 【化48】



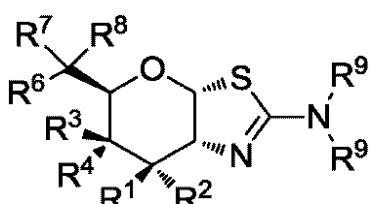
(I)

10

(式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、H または F であり；R<sup>3</sup> は OR<sup>5</sup> であり、R<sup>4</sup> は H であるか、または R<sup>3</sup> は H であり、R<sup>4</sup> は OR<sup>5</sup> であり；各 R<sup>5</sup> は、独立して、H または C<sub>1～6</sub> アシルであり；R<sup>6</sup> は H、F、または OR<sup>5</sup> であり；R<sup>7</sup> は、H、F、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル（水素および F 以外の各々は、フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択され；R<sup>8</sup> は、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル、C<sub>3～6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか、または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各 R<sup>9</sup> は、独立して、H、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、および C<sub>1～6</sub> アルコキシからなる群から選択され、前記 C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、または C<sub>1～6</sub> アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または前記 2 つの R<sup>9</sup> 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で、場合によって独立して置換されており、R<sup>6</sup> が OR<sup>5</sup> である場合、R<sup>7</sup> は F 以外とする）の有効量を前記被験体に投与することを含む方法。(項目 15)O-GlcNAc のレベルを高めることを必要とする被験体において O-GlcNAc のレベルを高める方法であって、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩：

## 【化49】



(I)

40

(式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、H または F であり；

50

R<sup>3</sup> は OR<sup>5</sup> であり、 R<sup>4</sup> は H であるか、または R<sup>3</sup> は H であり、 R<sup>4</sup> は OR<sup>5</sup> であり；各 R<sup>5</sup> は、独立して、 H または C<sub>1～6</sub> アシルであり；

R<sup>6</sup> は H、F、または OR<sup>5</sup> であり；

R<sup>7</sup> は、H、F、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル（水素および F 以外の各々は、フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択され；

R<sup>8</sup> は、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル、C<sub>3～6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか、または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；

各 R<sup>9</sup> は、独立して、H、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、および C<sub>1～6</sub> アルコキシからなる群から選択され、前記 C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、または C<sub>1～6</sub> アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または

前記 2 つの R<sup>9</sup> 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で、場合によって独立して置換されており、

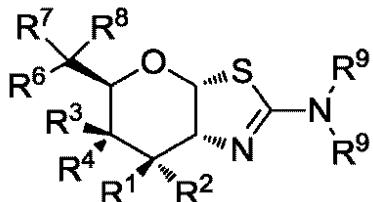
R<sup>6</sup> が OR<sup>5</sup> である場合、R<sup>7</sup> は F 以外とする）

の有効量を前記被験体に投与することを含む方法。

(項目 16)

O - G1cNAc アーゼによりモジュレートされる状態を処置することを必要とする被験体において O - G1cNAc アーゼによりモジュレートされる状態を処置する方法であって、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩：

【化 50】



(I)

(式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、H または F であり；

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

各 R<sup>5</sup> は、独立して、H または C<sub>1～6</sub> アシルであり；

R<sup>6</sup> は H、F、または OR<sup>5</sup> であり；

R<sup>7</sup> は、H、F、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル（水素および F 以外の各々は、フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択され；

R<sup>8</sup> は、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル、C<sub>3～6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか、または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；

10

20

30

40

50

各 R<sup>9</sup> は、独立して、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、およびC<sub>1～6</sub>アルコキシからなる群から選択され、前記C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、またはC<sub>1～6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または

前記2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で、場合によって独立して置換されており、

R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする)

の有効量を前記被験体に投与することを含む方法。

10

(項目17)

前記状態が、炎症性疾患、アレルギー、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、アテローム性動脈硬化症、間質性肺疾患(ILD)、特発性肺線維症、ILDであって、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎に伴うILD、全身性アナフィラキシーまたは過敏性応答、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー、自己免疫性疾患、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、移植片拒絶、同種移植片拒絶反応、移植片対宿主病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾癬、T-細胞媒介性乾癬、炎症性皮膚疾患、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、じんま疹、血管炎、壊死性、皮膚性および過敏性血管炎、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、固体臓器移植拒絶、心臓移植拒絶、肺移植拒絶、肝臓移植拒絶、腎臓移植拒絶、膵臓移植拒絶、腎臓同種異系移植、肺同種異系移植、てんかん、疼痛、線維筋痛、脳卒中、神経保護からなる群のうちの1つまたは複数から選択される、項目16に記載の方法。

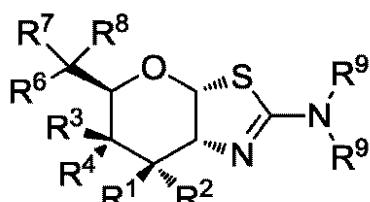
20

(項目18)

神経変性疾患、タウオパシー、がんおよびストレスからなる群から選択される状態を処置することを必要とする被験体において、神経変性疾患、タウオパシー、がんおよびストレスからなる群から選択される状態を処置する方法であって、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩：

30

【化51】



(I)

40

(式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、HまたはFであり；

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

各R<sup>5</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1～6</sub>アシルであり；

R<sup>6</sup>はH、F、またはOR<sup>5</sup>であり；

R<sup>7</sup>は、H、F、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル(水素およびF以外の各々は、フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている)からなる群から選択され；

R<sup>8</sup>は、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール(フルオロまたはOHの1つまたは複数を有す

50

る 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている) からなる群から選択されるか、または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく;

各 R<sup>9</sup> は、独立して、H、C<sub>1~6</sub> アルキル、C<sub>3~6</sub> アルケニル、C<sub>3~6</sub> アルキニル、および C<sub>1~6</sub> アルコキシからなる群から選択され、前記 C<sub>1~6</sub> アルキル、C<sub>3~6</sub> アルケニル、C<sub>3~6</sub> アルキニル、または C<sub>1~6</sub> アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または

前記 2 つの R<sup>9</sup> 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で、場合によって独立して置換されており、

R<sup>6</sup> が OR<sup>5</sup> である場合、R<sup>7</sup> は F 以外とする)

の有効量を前記被験体に投与することを含む方法。

(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)、認知障害を有する筋萎縮性側索硬化症 (ALS*c i*)、嗜銀性グレイン認知症、ブルーイト病、大脳皮質基底核変性症 (CBD)、ボクサー認知症、カルシウム沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、染色体 17 と連結したパーキンソニズムを伴う前頭側頭認知症 (FTDP-17)、ゲルストマン - シュトロイスラー - シャインカー病、ニアドループパーキンソニズム、ハレルフォルデン - スパツツ病 (脳内の 1 型鉄蓄積を伴う神経変性)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン - ピック病 (C 型)、淡蒼球 - 橋脳 - 黒質退行変性、グアムのパーキンソン認知症複合、ピック病 (PiD)、脳炎後パーキンソニズム (PEP)、プリオン病 (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)、致命性家族性不眠症、およびクールー病を含む)、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上性麻痺 (PSP)、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、統合失調症、軽度認知障害 (MCI)、ニューロパシー (末梢神経障害、自律神経ニューロパシー、神経炎、および糖尿病性ニューロパシーを含む)、または縁内障からなる群のうちの 1 つまたは複数から選択される、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 ; 血液量減少性ショック ; 心筋梗塞 ; 介在的心臓学的手法 ; 心臓のバイパス手術 ; 線溶療法 ; 血管形成術 ; およびステント留置からなる群のうちの 1 つまたは複数から選択される、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記化合物が、表 1 に記載されている化合物のうちの 1 つまたは複数からなる群から選択される、項目 14 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

前記投与が、前記被験体における O - G1cNAc のレベルを増加させる、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)

薬品の調製における、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩：

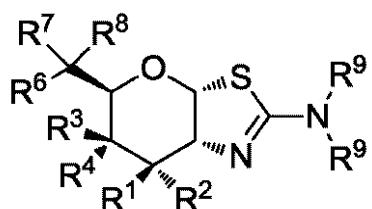
10

20

30

40

## 【化52】



(I)

10

(式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、H または F であり；R<sup>3</sup> は OR<sup>5</sup> であり、R<sup>4</sup> は H であるか、または R<sup>3</sup> は H であり、R<sup>4</sup> は OR<sup>5</sup> であり；各 R<sup>5</sup> は、独立して、H または C<sub>1～6</sub> アシルであり；R<sup>6</sup> は H、F、または OR<sup>5</sup> であり；R<sup>7</sup> は、H、F、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル（水素および F 以外の各々は、フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択され；R<sup>8</sup> は、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル、C<sub>3～6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか、または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各 R<sup>9</sup> は、独立して、H、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、および C<sub>1～6</sub> アルコキシからなる群から選択され、前記 C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、または C<sub>1～6</sub> アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または前記 2 つの R<sup>9</sup> 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で、場合によって独立して置換されており、R<sup>6</sup> が OR<sup>5</sup> である場合、R<sup>7</sup> は F 以外とする）の有効量である化合物の使用。

(項目 26)

20

前記薬品が、O-G1cNAcアーゼを選択的に阻害するため、O-G1cNAcのレベルを増加させるため、O-G1cNAcアーゼによりモジュレート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。

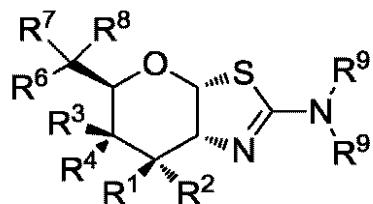
(項目 27)

30

O-G1cNAcアーゼの選択的阻害剤のためのスクリーニングのための方法であってa ) 第 1 の試料を試験化合物と接触させるステップと；b ) 第 2 の試料を式 ( I ) の化合物

40

## 【化 5 3】



(式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、H または F であり；R<sup>3</sup> は OR<sup>5</sup> であり、R<sup>4</sup> は H であるか、または R<sup>3</sup> は H であり、R<sup>4</sup> は OR<sup>5</sup> であり；各 R<sup>5</sup> は、独立して、H または C<sub>1～6</sub> アシルであり；R<sup>6</sup> は H、F、または OR<sup>5</sup> であり；R<sup>7</sup> は、H、F、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル（水素および F 以外の各々は、フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択され；R<sup>8</sup> は、C<sub>1～8</sub> アルキル、C<sub>2～8</sub> アルケニル、C<sub>2～8</sub> アルキニル、C<sub>3～6</sub> シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール（フルオロまたは OH の 1 つまたは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されている）からなる群から選択されるか、または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各 R<sup>9</sup> は、独立して、H、C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、および C<sub>1～6</sub> アルコキシからなる群から選択され、前記 C<sub>1～6</sub> アルキル、C<sub>3～6</sub> アルケニル、C<sub>3～6</sub> アルキニル、または C<sub>1～6</sub> アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で場合によって置換されているか、または前記 2 つの R<sup>9</sup> 基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成し、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの 1 つもしくは複数を有する 1 つから最大数までの置換基で、場合によって独立して置換されており、R<sup>6</sup> が OR<sup>5</sup> である場合、R<sup>7</sup> は F 以外とする）と接触させるステップと；c ) 前記第 1 の試料および前記第 2 の試料における前記 O - G 1 c N A c アーゼの阻害レベルを求めるステップとを含む方法であって、前記試験化合物が前記式 (I) の化合物と比較して、同じまたはそれより大きい前記 O - G 1 c N A c アーゼの阻害を示す場合、前記試験化合物が、O - G 1 c N A c アーゼの選択的阻害剤である、方法。

【発明を実施するための形態】

## 【0053】

本発明は、部分的に、O - 糖タンパク質 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 アーゼ) を阻害することが可能な新規の化合物を提供する。一部の実施形態では、O - G 1 c N A c アーゼは、哺乳動物の O - G 1 c N A c アーゼ、例えば、ラット、マウスまたはヒトなどの O - G 1 c N A c アーゼである。

## 【0054】

一部の実施形態では、1 つまたは複数の本発明による化合物は、増強した浸透性を示す。浸透性は、様々な標準的な実験技術を使用して評価することができるが、この実験技術には、限定なしで、インサイツの灌流、エキソビボの組織拡散、インビトロの細胞単分子

膜（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）が含まれる。効果的浸透性 ( $P_{eff}$ ) または見かけ浸透性 ( $P_{app}$ ) を測定するために適切な技術は、例えば Volpe、The AAPS Journal、2010 年、12 号（4 巻）、670 ~ 678 頁により概説されている。一部の実施形態では、1つまたは複数の本発明による化合物は、 $P_{eff}$  または  $P_{app}$  を求めるための 1 つまたは複数のこれらアッセイにおいて試験した場合、増強した浸透性を示す。一部の実施形態では、増強した浸透性を示す化合物は、経口でのより高い吸収を示す。一部の実施形態では、増強した浸透性を示す化合物は、インビボで投与した場合、より大きな脳浸透度を示す。一部の実施形態では、増強した浸透性を示す化合物は、インビボで投与した場合、より高い脳濃度を達成する。一部の実施形態では、増強した浸透性を示す化合物は、インビボで投与した場合、より高い脳 / 血漿中濃度比を示す。一部の実施形態では、「増強した浸透性」は、測定された  $P_{eff}$  または  $P_{app}$  における増加、例えば WO 2006 / 092049 または WO 2008 / 025170 に開示されている適切な基準化合物と比較した場合、10% ~ 100% の間の任意の値、または 10% ~ 100% の間の任意の整数値の分だけ、例えば、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、または 100% 超の分だけ増加していること、または 1 倍、2 倍、または 3 倍以上増加していることを意味する。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 - ジオールであってよい。一部の実施形態では、「増強した浸透性」とは、LLC - PK1 細胞における  $P_{app}$  の測定に対して以下に記載されているアッセイの中の測定可能な  $P_{app}$  値（すなわち、ゼロより大きい値）を意味する。一部の実施形態では、「増強した浸透性」は、LLC - PK1 細胞における  $P_{app}$  の測定に対して以下に記載されているアッセイの中の  $2 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$  より大きい  $P_{app}$  値を意味する。代替の実施形態では、「増強した浸透性」とは、LLC - PK1 細胞における  $P_{app}$  の測定に対して以下に記載されているアッセイの中の  $2 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$  ~  $35 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$  の範囲の  $P_{app}$  値を意味する。

#### 【0055】

一部の実施形態では、本発明による化合物は、O - GlcNAc アーゼの阻害において、優れた選択性を示す。一部の実施形態では、1つまたは複数の本発明による化合物は、-ヘキソサミニダーゼ上の O - GlcNAc アーゼに対してさらに選択的である。一部の実施形態では、1つまたは複数の化合物は、哺乳動物の -ヘキソサミニダーゼ上の哺乳動物の O - GlcNAc アーゼの活性を選択的に阻害する。一部の実施形態では、O - GlcNAc アーゼの選択的阻害剤は、-ヘキソサミニダーゼを実質的に阻害しない。一部の実施形態では、-ヘキソサミニダーゼは、哺乳動物の -ヘキソサミニダーゼ、例えば、ラット、マウスまたはヒト -ヘキソサミニダーゼなどである。O - GlcNAc アーゼを「選択的に」阻害する化合物とは、O - GlcNAc アーゼの活性または生物学的機能を阻害するが、-ヘキソサミニダーゼの活性または生物学的な機能は実質的に阻害しない化合物である。例えば、一部の実施形態では、O - GlcNAc アーゼの選択的阻害剤は、ポリペプチドからの 2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - D - グルコピラノシド (O - GlcNAc) の切断を選択的に阻害する。一部の実施形態では、O - GlcNAc アーゼの選択的阻害剤は、O - GlcNAc アーゼと選択的に結合する。一部の実施形態では、O - GlcNAc アーゼの選択的阻害剤は、タウタンパク質の過剰リン酸化を阻害し、および / または NFT の形成を阻害する。「阻害する」「阻害」または「阻害している」とは、10% ~ 90% の間の任意の値、または 30% ~ 60% の間の任意の整数値、または 100% 超の分だけ低減する、または 1 倍、2 倍、5 倍、10 倍以上低減

10

20

30

40

50

することを意味する。阻害することは、完全な阻害を必要としないことを理解されたい。一部の実施形態では、O - G1cNAcアーゼの選択的阻害剤は、細胞、組織または器官において（例えば、脳、筋肉、または心臓（心臓の）組織において）および動物において、O - G1cNAcレベル、例えば、O - G1cNAc修飾ポリペプチドまたはタンパク質のレベルを高めるまたは増強させる。「高める」または「増強する」とは、10%～90%の間の任意の値、または30%～60%の間の任意の整数値、または100%超の分だけ増加すること、または1倍、2倍、5倍、10倍、15倍、25倍、50倍、100倍以上増加することを意味する。一部の実施形態では、O - G1cNAcアーゼの選択的阻害剤は、本明細書中に記載されているように、10～1000000の範囲、または100～1000000の範囲、または1000～100000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、または記載されている範囲内、またはほぼ記載されている範囲の任意の値での選択性比率を示す。

#### 【0056】

1つまたは複数の本発明の化合物は、インビボで、具体的にO - G1cNAcアーゼ酵素との相互作用を介して、O - G1cNAc修飾されたポリペプチドまたはタンパク質上のO - G1cNAcレベルを高め、O - G1cNAcアーゼ活性の阻害を必要とするまたはこれに応答する状態を処置するのに効果的である。

#### 【0057】

一部の実施形態では、1つまたは複数の本発明の化合物は、タウリン酸化およびNFT形成の低減を生じる薬剤として有用である。したがって、一部の実施形態では、1つまたは複数の化合物は、アルツハイマー病および関連するタウオパシーを処置するのに有用である。よって、一部の実施形態では、1つまたは複数の化合物は、タウO - G1cNAcレベルが増加した結果として、タウリン酸化を低下させ、NFT形成を減少させることによって、アルツハイマー病および関連するタウオパシーを処置することが可能である。一部の実施形態では、1つまたは複数の化合物は、O - G1cNAc修飾されたポリペプチドまたはタンパク質上のO - G1cNAc修飾のレベルの増加を生じ、したがってO - G1cNAc修飾におけるこのような増加に応答する障害の処置に対して有用である；このような障害には、限定なしで、神経変性、炎症性、心血管、および免疫調節性疾患が含まれる。一部の実施形態では、化合物はまた、グリコシダーゼ酵素の活性を阻害するこれらの能力に関連する他の生物学的活性の結果として有用である。代替の実施形態では、1つまたは複数の本発明の化合物は、細胞内および生体レベルのO - G1cNAcの生理的役割の研究における貴重なツールである。

#### 【0058】

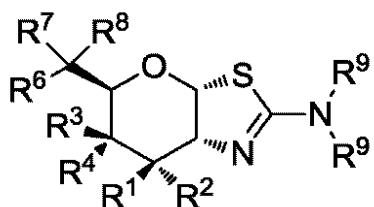
代替の実施形態では、本発明は、動物の被験体、例えば、動物およびヒトの被験体などにおけるタンパク質O - G1cNAc修飾のレベルを増強または高める方法を提供する。代替の実施形態では、本発明は、動物の被験体、例えば、動物およびヒトの被験体などにおいてO - G1cNAcアーゼ酵素を選択的に阻害する方法を提供する。代替の実施形態では、本発明は、動物の被験体、例えば、動物およびヒトの被験体などにおいて、タウボリペプチドのリン酸化を阻害する、またはNFTの形成を阻害する方法を提供する。

#### 【0059】

特定の実施形態では、本発明は、一般的に式（I）により記載されている化合物およびその塩、プロドラッグ、およびエナンチオマーの形態を提供する：

#### 【0060】

## 【化13】



(I)

式(I)において記載の通り: R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、HまたはFであってよく ; R<sup>3</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく、R<sup>4</sup>はHであってよいか、またはR<sup>3</sup>はHであってよく、R<sup>4</sup>はOR<sup>5</sup>であってよく；各R<sup>5</sup>は、独立して、HまたはC<sub>1～6</sub>アシルであってよく ; R<sup>6</sup>は、H、F、またはOR<sup>5</sup>であってよく ; R<sup>7</sup>は、H、F、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル(水素およびF以外の各々は、フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている)からなる群から選択されてもよく ; R<sup>8</sup>は、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>アルケニル、C<sub>2～8</sub>アルキニル、C<sub>3～6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール(フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている)からなる群から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>およびこれらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよく；各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、およびC<sub>1～6</sub>アルコキシからなる群から選択されてもよく、このC<sub>1～6</sub>アルキル、C<sub>3～6</sub>アルケニル、C<sub>3～6</sub>アルキニル、もしくはC<sub>1～6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されてもよいか、または2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、OH、もしくはメチルの1つもしくは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって独立して置換されてもよく；R<sup>6</sup>がOR<sup>5</sup>である場合、R<sup>7</sup>はF以外とする。

## 【0061】

一部の実施形態では、式(I)に記載のR<sup>1</sup>は、HまたはFであってよい。一部の実施形態では、R<sup>1</sup>はFであってよい。

## 【0062】

一部の実施形態では、式(I)に記載のR<sup>2</sup>は、HまたはFであってよい。一部の実施形態では、R<sup>2</sup>はFであってよい。

## 【0063】

一部の実施形態では、式(I)に記載のR<sup>3</sup>は、H、OH、またはOC(O)R<sup>10</sup>であってよく、R<sup>10</sup>は、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、またはC<sub>3～6</sub>シクロアルキルであってよい。一部の実施形態では、R<sup>3</sup>はHまたはOHであってよい。一部の実施形態では、R<sup>3</sup>はHであってよい。

## 【0064】

一部の実施形態では、式(I)に記載のR<sup>4</sup>は、H、OH、またはOC(O)R<sup>10</sup>であってよく、R<sup>10</sup>は、H、C<sub>1～6</sub>アルキル、またはC<sub>3～6</sub>シクロアルキルであってよい。一部の実施形態では、R<sup>4</sup>はHまたはOHであってよい。一部の実施形態では、R<sup>4</sup>はOHであってよい。

## 【0065】

一部の実施形態では、式(I)に記載のR<sup>6</sup>は、H、F、OH、またはOC(O)R<sup>10</sup>であってよく、R<sup>10</sup>はH、C<sub>1～6</sub>アルキル、またはC<sub>3～6</sub>シクロアルキルであってよい。一部の実施形態では、R<sup>6</sup>はHまたはOHであってよい。

## 【0066】

一部の実施形態では、式(I)に記載のR<sup>7</sup>は、H、F、C<sub>1～8</sub>アルキル、C<sub>2～8</sub>

アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニルからなる群から選択されてもよく、水素以外の各々は、フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている。一部の実施形態では、R<sup>7</sup>はHまたはCH<sub>3</sub>であってよい。

## 【0067】

一部の実施形態では、式(I)に記載のR<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール(フルオロまたはOHの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されている)からなる群から選択されてもよい。一部の実施形態では、R<sup>8</sup>はCH<sub>3</sub>またはCF<sub>3</sub>であってよい。

## 【0068】

一部の実施形態では、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>および式(I)に記載の、これらが結合している炭素原子は、一緒に結合することによって、ビニルを形成してもよい。

## 【0069】

一部の実施形態では、式(I)に記載の各R<sup>9</sup>は、独立して、H、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、およびC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシからなる群から選択されてもよく、このC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、またはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシは、フルオロ、OH、またはメチルの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で場合によって置換されていてもよい。一部の実施形態では、各R<sup>9</sup>は、独立して、H、CH<sub>3</sub>、またはCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であってよい。

## 【0070】

一部の実施形態では、式(I)に記載の2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原子と一緒に接続することによって、環を形成してもよく、前記環は、フルオロ、OH、またはメチルの1つまたは複数を有する1つから最大数までの置換基で、場合によって独立して置換されている。

## 【0071】

一部の実施形態では、式(I)に記載のNR<sup>9</sup><sub>2</sub>は、場合によって置換されている

## 【0072】

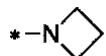
## 【化14】



(式中、XはCR<sup>1</sup><sub>1</sub>R<sup>2</sup>、NR<sup>1</sup><sub>1</sub>、O、C=O、O(C=O)、(C=O)O、NR<sup>1</sup><sub>1</sub>(C=O)、または(C=O)NR<sup>1</sup><sub>1</sub>であってよく、各R<sup>1</sup><sub>1</sub>は、独立してHまたはC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルであってよく；nは、0～3の間の整数であってよい)であってよい。一部の実施形態では、NR<sup>9</sup><sub>2</sub>は、場合によって置換されている1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ビペリジニル、モルホリン-4-イル、1-ビペリジニル、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-イルであってよい。一部の実施形態では、NR<sup>9</sup><sub>2</sub>は、

## 【0073】

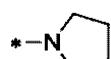
## 【化15】



または

## 【0074】

## 【化16】



であってよい。

10

20

30

40

50

## 【0075】

本発明の特定の実施形態では、式(I)による化合物は、表1に記載されている化合物を含む。

## 【0076】

## 【表1-1】

表1

実施例	名称	構造	
1	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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
2	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-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		
3	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール		20
4	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール		
5	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール		30
6	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール		
7	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール		40

## 【0077】

【表1 - 2】

実施例	名称	構造
8	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
9	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
10	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
11	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
12	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
13	(3aR,5R,6S,7aR)-2-(エチルアミノ)-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
14	(3aR,5R,6S,7aR)-2-(エチルアミノ)-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	

【0078】

【表1 - 3】

実施例	名称	構造
15	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-エチル-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	
16	(3aR,5R,6S,7aR)-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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	
17	(3aR,5R,6S,7aR)-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-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	
18	(3aR,5R,6S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
19	(3aR,5R,6S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
20	(3aR,5S,6S,7aR)-2-(メチルアミノ)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
21	(3aR,5S,6S,7aR)-2-(メチルアミノ)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
22	(3aR,5S,6S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	

【0079】

【表1-4】

実施例	名称	構造
23	(3aR,5S,6S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
24	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((R)-1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	
25	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	
26	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	
27	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	
28	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-(1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	
29	(3aR,5S,6S,7aR)-2-(メチルアミノ)-5-((R)-1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	

【表1 - 5】

実施例	名称	構造
30	(3aR,5S,6S,7aR)-2-(メチルアミノ)-5-((S)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシブロパン-2-イル)-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	
31	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(アゼチジン-1-イル)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
32	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(アゼチジン-1-イル)-7-フルオロ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
33	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-アミノ-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
34	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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	
35	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-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	
36	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
37	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	

【0081】

【表1-6】

実施例	名称	構造
38	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
39	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
40	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
41	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
42	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-エチル-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	
43	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	
44	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	

【0082】

【表1 - 7】

実施例	名称	構造
45	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((R)-1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	
46	(3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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	
47	(3aR,5R,6S,7R,7aR)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-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	
48	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
49	(3aR,5S,6S,7R,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
50	(3aR,5R,6S,7S,7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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	
51	(3aR,5R,6R,7aR)-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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	

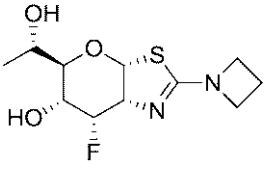
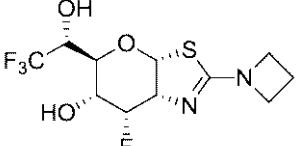
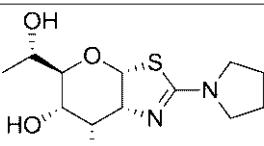
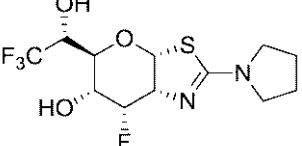
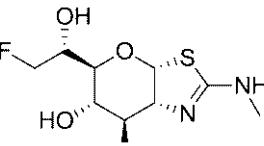
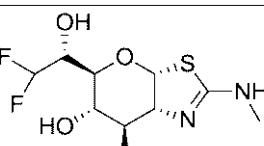
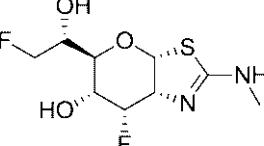
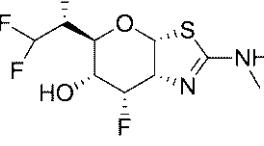
【0083】

【表1-8】

実施例	名称	構造
52	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
53	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
54	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
55	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
56	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	
57	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	
58	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-(1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	

【0084】

【表1 - 9】

実施例	名称	構造
59	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(アゼチジン-1-イル)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
60	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(アゼチジン-1-イル)-7-フルオロ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
61	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)-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	
62	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(ピロリジン-1-イル)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
63	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-5-((R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシエチル)-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	
64	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-((R)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-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	
65	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-5-((R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシエチル)-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	
66	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-((R)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-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	

【表1-10】

実施例	名称	構造
67	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-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	
68	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-3,3-ジフルオロ-1-ヒドロキシプロピル)-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	
69	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-3,3,3-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシプロピル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
70	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)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	
71	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-シクロブチル(ヒドロキシ)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	
72	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-シクロペンチル(ヒドロキシ)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	
73	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-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	
74	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-3,3-ジフルオロオロ-1-ヒドロキシプロピル)-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	

【表1-11】

実施例	名称	構造
75	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-3,3,3-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシプロピル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
76	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)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	
77	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-シクロブチル(ヒドロキシ)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	
78	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-シクロペンチル(ヒドロキシ)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	
79	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-ビニル-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
80	(3aR,5R,6S,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-(2,2,2-トリフルオロオロエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	

当業者であれば理解されるように、上記式(I)は代わりに、以下の通りに表すこともできる：

【0087】

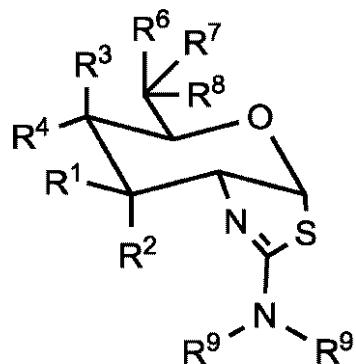
10

20

30

40

## 【化17】



10

本明細書で使用する場合、単数形「a」、「and」、および「the」には、文脈に格別の断りが明確にない限り、複数の指示対象が含まれる。例えば、「化合物（a compound）」は、1つまたは複数のこのような化合物を指し、その一方で「酵素（the enzyme）」は、ある特定の酵素ならびに他のファミリーメンバーおよび当業者には公知であるようなその同等物を含む。

## 【0088】

本出願全体を通して、「化合物（单数と複数）」という用語は、本明細書で論じられている化合物を指し、アシル保護された誘導体を含めたこの化合物の前駆体および誘導体、ならびにこの化合物、前駆体、および誘導体の薬学的に許容される塩を含むことが想定される。本発明はまた、化合物のプロドラッグ、化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物、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る担体を含む医薬組成物も含む。

20

## 【0089】

本発明の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含有してもよく、よってラセミ体およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物ならびに個々のジアステレオマーとして生じることができる。追加的不斉中心は、分子上の様々な置換基の性質に応じて存在し得る。それぞれのこのような不斉中心は、独立して2つの光学異性体を生成することになり、混合物での可能な光学異性体およびジアステレオマー、ならびに純粋なまたは部分的に精製された化合物のすべてが本発明の範囲内に含まれることを意図する。特定の立体配置を特定していない、本明細書の中に記載されている化合物の任意の式、構造または名称は、上記に記載の任意のおよびすべての既存の異性体ならびに任意の比率でのその混合物を包含することを意図する。立体配置が特定されている場合、本発明は、その特定の異性体を、純粋な形態で、または任意の比率での他の異性体との混合物の一部として包含することを意図する。

30

## 【0090】

「アルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、例えば、1~10個の炭素原子、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個などの炭素原子を含み、一重結合により分子の残りに結合している直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。代替の実施形態では、アルキル基は、1~8個の炭素原子、例えば、1、2、3、4、5、6、7、または8個などの炭素原子を含有し得る。代替の実施形態では、アルキル基は、1~6個の炭素原子、例えば1、2、3、4、5、または6個などの炭素原子を含有し得る。明細書中で具体的に別途述べられていない限り、アルキル基は、本明細書中に記載されている1つまたは複数の置換基で場合によって置換されていてもよい。本明細書で具体的に別途述べられていない限り、置換は、アルキル基の任意の炭素上で生じ得ることを理解されたい。

40

## 【0091】

「アルケニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含有し、例えば、2~10個の炭素原子、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、また

50

は10個などの炭素原子を含み、一重結合または二重結合により分子の残りに結合している、直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。代替の実施形態では、アルケニル基は、2～8個の炭素原子、例えば、2、3、4、5、6、7、または8個などの炭素原子を含有し得る。代替の実施形態では、アルケニル基は、3～6個の炭素原子、例えば、3、4、5、または6個などの炭素原子を含有し得る。明細書中で具体的に別途述べられていない限り、アルケニル基は、本明細書中に記載されている1つまたは複数の置換基で場合によって置換されていてもよい。本明細書で具体的に別途述べられていない限り、置換は、アルケニル基の任意の炭素上で生じることができることを理解されたい。

#### 【0092】

「アルキニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも1つの三重結合を含有し、例えば、2～10個の炭素原子を含む、直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。代替の実施形態では、アルキニル基は、2～8個の炭素原子、例えば、2、3、4、5、6、7、または8個などの炭素原子を含有し得る。代替の実施形態では、アルキニル基は、3～6個の炭素原子、例えば、3、4、5、または6個などの炭素原子を含有し得る。明細書で具体的に別途述べられていない限り、アルキニル基は、本明細書中に記載されている1つまたは複数の置換基で場合によって置換されていてもよい。

#### 【0093】

「アリール」は、6個の炭素原子を含むフェニル基、芳香族環を指す。本明細書で具体的に別途述べられていない限り、「アリール」という用語は、本明細書中に記載されている1つまたは複数の置換基で場合によって置換されているアリール基を含むことを意図する。

#### 【0094】

「ヘテロアリール」は、環内に1つまたは複数のヘテロ原子、例えばN、O、Sなどを含有し、例えば、5～6員、例えば、5または6員などを含む、単一の芳香族環基を指す。ヘテロアリール基の例として、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、イミダゾールが挙げられる。本明細書で具体的に別途述べられていない限り、「ヘテロアリール」という用語は、本明細書中に記載されている1つまたは複数の置換基で場合によって置換されているヘテロアリール基を含むことを意図する。

#### 【0095】

「アシル」は、式-C(O)R<sub>a</sub>（式中、R<sub>a</sub>は、本明細書中に記載されている、C<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基またはC<sub>3</sub>～<sub>15</sub>シクロアルキル基である）の基を指す。アルキルまたはシクロアルキル基（複数可）は、本明細書中に記載されているように、場合によって置換されていてもよい。

#### 【0096】

「アルコキシ」は、式-OR<sub>b</sub>（式中、R<sub>b</sub>は、本明細書中に記載されている、C<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基である）の基を指す。アルキル基（複数可）は、本明細書中に記載されているように、場合によって置換されていてもよい。

#### 【0097】

「シクロアルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、例えば3～15個の炭素原子を有し、飽和しており、一重結合で分子の残りに結合している、安定した一価の单環式、二環式または三環式炭化水素基を指す。代替の実施形態では、シクロアルキル基は、3～6個の炭素原子、例えば、3、4、5、または6個の炭素原子を含有し得る。本明細書で具体的に別途述べられていない限り、「シクロアルキル」という用語は、本明細書中に記載されているように、場合によって置換されているシクロアルキル基を含むことを意図する。

#### 【0098】

一部の実施形態では、式(I)に記載の2つのR<sup>9</sup>基は、これらが結合している窒素原

10

20

30

40

50

子と一緒に接続することによって、環を形成してもよい。これらの実施形態では、「環」は、飽和してもまたは単不飽和でもよい3～6員を有する、安定した、窒素含有の単環式基を指す。代替の実施形態では、環は、C、HおよびN原子を含み得る。他の実施形態において、環は、ヘテロ原子、例えばOおよびSを含み得る。これらの実施形態における環の例として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-イルが挙げられる。これらの実施形態における環は、本明細書中に記載されているように、場合によって置換されていてもよい。

#### 【0099】

「場合による」または「場合によって」は、これに続いて記載される状況の事象が、生じても、生じなくてもよいこと、ならびにこの記載が、前記事象または状況が1回または複数回生じる場合、およびそれが生じない場合を含むことを意味する。例えば、「場合によって置換されているアルキル」は、アルキル基が、置換されていてもいなくてもよいこと、ならびにこの記載が、置換されているアルキル基および置換のないアルキル基の両方を含むこと、ならびに前記アルキル基が1回または複数回置換されていてもよいことを意味する。場合によって置換されているアルキル基の例として、限定なしで、メチル、エチル、プロピルなどが挙げられ、これには、シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが含まれ；場合によって置換されているアルケニル基の例として、アリル、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニル、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなどが挙げられる。一部の実施形態では、場合によって置換されているアルキルおよびアルケニル基として、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルまたはアルケニルが挙げられる。

#### 【0100】

##### 治療指標

本発明は、O-GlcNAcアーゼ酵素またはO-GlcNAc-修飾タンパク質レベルで、直接的または間接的にモジュレートされる状態、例えば、O-GlcNAcアーゼ酵素の阻害により、またはO-GlcNAc-修飾タンパク質レベルの上昇により恩恵を受け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、限定なしで、緑内障、統合失調症、タウオパシー、例えば、アルツハイマー病など、神経変性疾患、循環器疾患、炎症に伴う疾患、免疫抑制に伴う疾患およびがんが挙げられる。1つまたは複数の本発明の化合物はまた、O-GlcNAcアーゼの欠乏もしくは過剰発現またはO-GlcNAcの蓄積もしくは枯渇に関連する疾患もしくは障害、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の処置において有用である。このような疾患および障害として、これらに限定されないが、緑内障、統合失調症、神経変性障害、例えば、アルツハイマー病(AD)、またはがんが挙げられる。このような疾患および障害はまた、酵素OGTの蓄積または欠乏に関連する疾患または障害も含み得る。O-GlcNAc残基で修飾されているタンパク質を発現する標的細胞を保護または処置する方法もまた含まれており、このO-GlcNAc残基の修飾の異常調節は、疾患または病態を結果として生じる。「処置する」という用語は、本明細書で使用する場合、処置、予防、および回復を含む。

#### 【0101】

代替の実施形態では、本発明は、動物の被験体、例えば、動物およびヒトの被験体などにおいて、タンパク質O-GlcNAcの修飾レベルを増強または高める方法を提供する。O-GlcNAcレベルのこの上昇は、アルツハイマー病の予防または処置；他の神経変性疾患(例えばパーキンソン病、ハンチントン病)の予防または処置；神経防護作用の提供；心臓組織の損傷の予防；および炎症または免疫抑制に伴う疾患の処置に対して有用

となることができる。

**【0102】**

代替の実施形態では、本発明は、動物の被験体、例えば、動物およびヒトの被験体などにおいて、O-GlcNAcアーゼ酵素を選択的に阻害する方法を提供する。

**【0103】**

代替の実施形態では、本発明は、動物の被験体、例えば、動物およびヒトの被験体において、タウポリペプチドのリン酸化を阻害する、またはNFTの形成を阻害する方法を提供する。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ために使用することができる。

**【0104】**

一般的に、本発明の方法は、本発明による化合物を、それを必要とする被験体に投与することによって、または細胞または試料を本発明による化合物、例えば、式(I)による化合物の治療有効量を含む医薬組成物に接触させることによって実行される。より具体的には、これらは、O-GlcNAcタンパク質修飾の調節が関与している障害、または本明細書中に記載されている任意の状態の処置において有用である。対象となる疾患の状態は、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を含み、これらの疾患では、微小管関連のタンパク質タウの異常な過剰リン酸化が疾患原因に関わっている。一部の実施形態では、化合物を使用して、タウ上のO-GlcNAcの上昇したレベルを維持することによってタウの過剰リン酸化を遮断することができ、これにより治療上の利点が得られる。

10

**【0105】**

有毒性タウ種の蓄積に伴う病態(例えば、アルツハイマー病および他のタウオパシー)の処置における化合物の有効性を、確立した、疾患の細胞<sup>1 2 1 ~ 1 2 3</sup>および/または遺伝子組み換え動物モデルにおける有毒性タウ種の形成を遮断する化合物の能力を試験することによって確認することができる<sup>3 3 、 3 4</sup>。

**【0106】**

本発明の化合物で処置することができるタウオパシーとして以下が挙げられる：アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知障害を有する筋萎縮性側索硬化症(ALS*c i*)、嗜銀性グレイン認知症、ブルーイト病、大脳皮質基底核変性症(CBD)、ボクサー認知症、カルシウム沈着を伴うびまん性神経原線維変性病、ダウン症候群、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、染色体17と連結したパーキンソニズムを伴う前頭側頭認知症(FTP-17)、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、グアドループパーキンソニズム、ハレルフォルデン-スペツ病(脳内の1型鉄蓄積を伴う神経変性)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン-ピック病(C型)、淡蒼球-橋脳-黒質退行変性、グアムのパーキンソン認知症複合、ピック病(PiD)、脳炎後パーキンソニズム(PEP)、プリオン病(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)、致命性家族性不眠症、およびクールー病を含む)、進行性超皮質性グリオーシス(Progressive supercortical gliosis)、進行性核上性麻痺( PSP)、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、および緑内障。

20

30

**【0107】**

1つまたは複数の本発明の化合物はまた、組織の損傷またはストレス、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おいても有用である。したがって、一部の実施形態では、本発明の化合物を使用することによって、心臓組織内のストレス、例えば、これらに限定されないが、虚血；出血；血液量減少性ショック；心筋梗塞；介在的心臓学的手法；心臓のバイパス手術；線溶療法；血管形成術；およびステント留置などを含めた、様々な状態または医療処置において治療上の利点を得ることができる。

40

**【0108】**

細胞ストレスに伴う病態(虚血、出血、血液量減少性ショック、心筋梗塞、および他の心血管障害を含む)を処置する化合物の有効性は、確立した細胞ストレスアッセイ<sup>1 0 8</sup>

50

、 1 1 9 、 1 2 0 において細胞損傷を阻止し、虚血 - 再灌流<sup>7 1</sup>、 1 1 7 および外傷 - 出血<sup>7 3</sup>、 1 1 5 、 1 1 8 の動物モデルにおいて、組織損傷を阻止し、および機能的な回復を促進する化合物の能力を試験することによって確認することができる。

#### 【 0 1 0 9 】

O - G 1 c N A c アーゼ活性を選択的に阻害する化合物は、これらに限定されないが、炎症性疾患またはアレルギー性疾患、例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、アテローム性動脈硬化症、間質性肺疾患（I L D）（例えば、特発性肺線維症、または関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎に伴うI L D）；全身性アナフィラキシーまたは過敏性応答、薬物アレルギー、昆虫刺傷アレルギー；自己免疫性疾患、例えば、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（同種移植片拒絶反応または移植片対宿主病を含む）など；炎症性腸疾患、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎など；脊椎関節症；強皮症；乾癬（T - 細胞媒介性乾癬を含む）および炎症性皮膚疾患、例えば、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、じんま疹など；血管炎（例えば、壊死性、皮膚性および過敏性血管炎）；好酸球性筋炎、および好酸球性筋膜炎；およびがんを含めた、炎症に伴う疾患の処置のために使用することができる。10

#### 【 0 1 1 0 】

さらに、タンパク質O - G 1 c N A c 修飾のレベルに影響を及ぼす化合物は、例えば、免疫抑制を引き起こす、化学治療、放射線治療、増強された創傷治癒および火傷の処置、自己免疫性疾患のための治療または他の薬物治療（例えば、コルチコステロイド治療）もしくは自己免疫性疾患およびグラフト / 移植拒絶の処置に使用されている従来の薬物の組合せの治療を受けている個体における免疫抑制；または受容体機能の先天性欠乏または他の原因による免疫抑制などに伴う疾患の処置に対して使用することができる。20

#### 【 0 1 1 1 】

1つまたは複数の本発明の化合物は、パーキンソン病およびハンチントン病を含めた神経変性疾患の処置に対して有用となり得る。処置することができる他の状態は、O - G 1 c N A c 翻訳後のタンパク質修飾レベルにより誘発され、影響を受け、または他の任意の形でこれと相關している状態である。1つまたは複数の本発明の化合物は、このような状態、特に、これらに限定されないが、タンパク質上のO - G 1 c N A c レベルとの関連が確立されている以下の状態：移植片拒絶、特にこれらに限定されないが、固体臓器移植、例えば、心臓、肺、肝臓、腎臓、および膵臓移植など（例えば腎臓および肺同種異系移植）；がん、特にこれらに限定されないが、乳房、肺、前立腺、膵臓、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、または脳卒中、例えば、脳卒中後の神経保護のためなどの処置に対して有用となり得ることが期待されている。30

#### 医薬組成物および動物用組成物、調剤、ならびに投与

本発明による化合物を含む医薬組成物、または本発明による使用のための医薬組成物は本発明の範囲内であると想定されている。一部の実施形態では、式（I）の化合物の有効量を含む医薬組成物が提供される。40

#### 【 0 1 1 2 】

式（I）の化合物およびこれらの薬学的に許容される塩、エナンチオマー、溶媒和物、および誘導体は、ヒトを含めた動物における薬理学的活性を有するので有用である。一部の実施形態では、1つまたは複数の本発明による化合物は、被験体に投与した場合血漿中で安定している。

#### 【 0 1 1 3 】

一部の実施形態では、本発明による化合物、または本発明による使用のための化合物は、このような併用治療がO - G 1 c N A c アーゼ活性をモジュレートする、例えば、神経変性、炎症性、心血管、もしくは免疫調節性の疾患、または本明細書中に記載されている

任意の状態を処置するのに有用である、他の任意の活性薬剤または医薬組成物と組み合わせて提供することができる。一部の実施形態では、本発明による化合物、または本発明による使用のための化合物は、アルツハイマー病の予防または処置に有用な1つまたは複数の薬剤と組み合わせて提供することができる。このような薬剤の例として、限定なしに、以下が挙げられる。

- ・アセチルコリンエステラーゼ阻害剤( A C h E I )、例えば、A r i c e p t (登録商標) ( D o n e p e z i l )、E x e l o n (登録商標) ( R i v a s t i g m i n e )、R a z a d y n e (登録商標) ( R a z a d y n e E R (登録商標)、R e m i n y 1 (登録商標)、N i v a l i n (登録商標)、G a l a n t a m i n e )、C o g n e x (登録商標) ( T a c r i n e )、D i m e b o n 、H u p e r z i n e A 、P h e n s e r i n e 、D e b i o - 9 9 0 2 S R ( Z T - 1 S R )、Z a n a p e z i l ( T A K 0 1 4 7 )、ガンスチグミン、N P 7 5 5 7 など；
- ・N M D A受容体アンタゴニスト、例えば、N a m e n d a (登録商標) ( A x u r a (登録商標) )、A k a t i n o l (登録商標)、E b i x a (登録商標)、M e m a n t i n e )、D i m e b o n 、S G S - 7 4 2 、N e r a m e x a n e 、D e b i o - 9 9 0 2 S R ( Z T - 1 S R )など；
- ・ガンマ-セクレターゼ阻害剤および/またはモジュレーター、例えば、F l u r i z a n (商標) ( T a r e n f l u r b i l 、M P C - 7 8 6 9 、R - f l u r b i p r o f e n )、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 など；
- ・ベータ-セクレターゼ阻害剤、例えば、A T G - Z 1 、C T S - 2 1 1 6 6 、M K - 8 9 3 1 など；
- ・アルファ-セクレターゼ活性化剤、例えば、N G X 2 6 7 など；
- ・アミロイド-凝集および/または線維化阻害剤、例えば、A l z h e m e d (商標)など( 3 A P S 、T r a m i p r o s a t e 、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 、C e r e a c t 、O N O - 2 5 0 6 P O 、P P I - 5 5 8 など；
- ・タウ凝集阻害剤、例えば、メチレンブルーなど；
- ・微小管安定剤、例えば、A L - 1 0 8 、A L - 2 0 8 、パクリタキセルなど；
- ・R A G E 阻害剤、例えば、T T P 4 8 8 など；
- ・5 - H T 1 a 受容体アンタゴニスト、例えば、X a l i p r o d e n 、L e c o z o t a n など；
- ・5 - H T 4 受容体アンタゴニスト、例えば、P R X - 0 3 4 1 0 など；
- ・キナーゼ阻害剤、例えば、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 1 1 2 、S A R - 5 0 2 2 5 0 など
- ・ヒト化モノクローナル抗-A 抗体、例えば、B a p i n e u z u m a b ( A A B - 0 0 1 )、L Y 2 0 6 2 4 3 0 、R N 1 2 1 9 、A C U - 5 A 5 など；
- ・アミロイドワクチン、例えば、A N - 1 7 9 2 、A C C - 0 0 1 など；
- ・神経保護薬、例えば、C e r e b r o l y s i n 、A L - 1 0 8 、A L - 2 0 8 、H u p e r z i n e A など；
- ・L - 型カルシウムチャネルアンタゴニスト、例えば、M E M - 1 0 0 3 など；
- ・ニコチン酸受容体アンタゴニスト、例えば、A Z D 3 4 8 0 、G T S - 2 1 など；
- ・ニコチン酸受容体アゴニスト、例えば、M E M 3 4 5 4 、N e f i r a c e t a m など；
- ・ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体( P P A R ) ガンマアゴニスト、例えば、A v a n d i a (登録商標) ( R o s g l i t a z o n e ) など；
- ・ホスホジエステラーゼIV( P D E 4 ) 阻害剤、例えば、M K - 0 9 5 2 など；
- ・ホルモン補充治療例えば、エストロゲン( P r e m a r i n ) など；
- ・モノアミンオキシダーゼ( M A O ) 阻害剤、例えば、N S 2 3 3 0 、R a s a g i l i n e ( A z i l e c t (登録商標) )、T V P - 1 0 1 2 など；

- ・ A M P A レセプター モジュレーター、例えば、Ampalex (CX516) など；
- ・ 神経増殖因子または NGF 増強剤、例えば、CERE-110 (AAV-NGF) 、T-588 、T-817MA など；
- ・ 下垂体による黄体化ホルモン (LH) の放出を阻止する薬剤、例えば、ロイプロリド (leuoprolide) (VP-4896) など；
- ・ GABA 受容体 モジュレーター、例えば、AC-3933 、NGD97-1 、CP-457920 など；
- ・ ベンゾジアゼピン受容体 インバースアゴニスト、例えば、SB-737552 (S-8510) 、AC-3933 など；
- ・ ノルアドレナリン解除剤、例えば、T-588 、T-817MA など。

10

**【0114】**

本発明による化合物、または本発明による使用のための化合物と、アルツハイマー病薬剤との組合せは、本明細書中に記載されている例に限定されず、アルツハイマー病の処置に対して有用な任意の薬剤との組合せを含むと理解されたい。本発明による化合物、または本発明による使用のための化合物と、他のアルツハイマー病薬剤との組合せは、別々にまたは共に投与してもよい。一方の薬剤の投与は、他方の薬剤（複数可）の投与の前、同時、または後であってよい。

**【0115】**

代替の実施形態では、化合物は、被験体への投与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することができる。例えば、化合物は、体液中、例えば、血流の中で加水分解により分割され、よって活性化合物を放出するか、または体液中で酸化もしくは還元されて、化合物を放出する保護基を保有していてもよい。したがって、「プロドラッグ」とは、生理的条件下で、または加溶媒分解により本発明の生物活性化合物へと変換することができる化合物を示すように意図されている。よって、「プロドラッグ」という用語は、薬学的に許容される本発明の化合物の代謝性前駆体を指す。プロドラッグは、それを必要とする被験体へ投与した時点では不活性であってよいが、インビボで本発明の活性化合物へと変換される。プロドラッグは、典型的には、例えば、血中の加水分解で、インビボで急速に変形することによって、本発明の親化合物を産出する。プロドラッグ化合物は、多くの場合、被験体における溶解度、組織相容性または遅延放出という利点を提供する。

20

**【0116】**

「プロドラッグ」という用語はまた、このようなプロドラッグが被験体に投与された時点で本発明の活性化合物をインビボで放出する、任意の共有結合した担体を含むように意図されている。本発明の化合物のプロドラッグは、慣用的操作またはインビボのいずれかにおいて、本発明の親化合物への修飾が切断されるように、本発明の化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノまたはメルカブト基が任意の基と結合されており、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た時点で切断されて、遊離ヒドロキシ、遊離アミノまたは遊離メルカブト基をそれぞれ形成する本発明の化合物を含む。プロドラッグの例として、これらに限定されないが、アルコールのアセテート誘導体、ホルムエート誘導体およびベンゾエート誘導体ならびに本発明の化合物の1つまたは複数の中のアミン官能基のアセトアミド誘導体、ホルムアミド誘導体、およびベンズアミド誘導体などが挙げられる。

30

**【0117】**

プロドラッグについての考察は、「Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design」、H.J. Smith、Wright、第2版、London (1988年) ; Bundgaard, H.、Design of Prodrugs (1985年) 、7~9、21~24頁(Elsevier, Amsterdam) ; The Practice of Medicinal Chemistry、Camille G. Wermuthら、第31章(Academic Press、1996年) ; A Textbook of Drug Design and Development、P. Krogsgaard-LarsonおよびH. Bundgaard編、第5章、113、191頁(Harwood Academic Publishers、1991年) ; Higuchi, T.ら、「Pro-dru

40

50

gs as Novel Delivery Systems」、A.C.S. Symposium Series、第14巻；または Bioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年において見出すことができ、これらすべては、参照により本明細書に完全に組み込まれている。

#### 【0118】

1つまたは複数の本発明の化合物の適切なプロドラッグ形態として、式(I)に記載の1つまたは複数のR<sup>5</sup>がC(O)Rであり、Rがアルキル、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場合によって置換されている実施形態が挙げられる。これらの場合、エステル基は、インピボで(例えば、身体内の流体中で)加水分解されて、各R<sup>5</sup>がHである活性化合物を放出することができる。本発明の好ましいプロドラッグ実施形態として、1つまたは複数のR<sup>5</sup>がC(O)CH<sub>3</sub>である式(I)の化合物が挙げられる。10

#### 【0119】

本発明による化合物、または本発明による使用のための化合物は、リポソーム、アジュバント、または任意の薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤の存在下、被験体、例えば哺乳動物、例えば、ヒト、ウシ、ヒツジなどへの投与に対して適切な形態で、単独で、または他の化合物と組み合わせて提供することができる。所望する場合、本発明による化合物による処置は、本明細書中に記載されている治療指標に対するより伝統的な治療および既存の治療と組み合わせることができる。本発明による化合物は、慢性的にまたは断続的に提供することができる。「慢性的な」投与とは、初期の治療作用(活性)を長期間維持するための、急性モードとは対照的な連続モードでの化合物(複数可)の投与を指す。「断続的」投与とは、中断なしに継続的に行うのではなく、むしろ本来周期的である処置である。「投与」「投与可能な」または「投与する」という用語は、本明細書で使用する場合、本発明の化合物を、処置を必要とする被験体に提供することを意味するものと理解されたい。20

#### 【0120】

「薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤」として、限定なしに、例えば、米国食品医薬品局(United States Food and Drug Administration)または他の政府機関により、ヒトまたは家畜における使用に対して許容されるとして承認された任意のアジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、保存剤、色素/着色剤、風味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒、または乳化剤が挙げられる。30

#### 【0121】

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で投与されてもよい。このような場合、本発明による医薬組成物は、このような化合物の塩、好ましくは、当技術分野で公知である、生理学的に許容される塩を含み得る。一部の実施形態では、「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書で使用する場合、特に、塩形態が遊離形態の活性成分またはすでに開示されている他の塩形態と比較して、改善された薬物動態学的特性が活性成分に与えられている、その塩の形態で使用される式Iの化合物を含む活性成分を意味する。40

#### 【0122】

「薬学的に許容される塩」は、酸と塩基付加塩との両方を含む。「薬学的に許容される酸付加塩」は、生物学的でない、さもなければ望ましくない遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、および有機酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイヒ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などと共に形成されるような塩を指す。

#### 【0123】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、生物学的でない、またはさもなければ望ましくない遊離酸の生物学的有効性および特性を保持するような塩を指す。これらの塩は、無機50

塩基または有機塩基を遊離酸に添加することで調製される。無機塩基由来の塩として、これらに限定されないが、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、アルミニウム塩などが挙げられる。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、これらに限定されないが、第一級、第二級、および第三級アミン、置換アミン（天然置換アミンを含む）、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシリルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられる。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、トリメチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、コリンおよびカフェインなどである。

#### 【0124】

よって、「薬学的に許容される塩」という用語は、これらに限定されないが、以下を含めたすべての許容される塩を包含する：酢酸塩、ラクトビオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、炭酸水素塩、マレイン酸塩、重硫酸塩、マンデル酸塩、酒石酸水素塩（bitartarate）、メシル酸塩、ホウ酸塩、臭化メチル、臭化物、亜硝酸メチル、エデト酸カルシウム、メチル硫酸塩、カンシル酸塩、ムコ酸塩、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、グルセブト酸塩、ポリガラクトロン酸塩、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、ヘキシリレゾルシン酸塩、塩基性酢酸塩、ヒドラダミン、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフト酸塩、テオクル酸塩、ヨウ化物、トリル酸塩、イソチオノ酸塩、トリエチオダイド、乳酸塩、パノエート、吉草酸塩など。

#### 【0125】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、溶解性または加水分解特性を修飾するための調剤として、または持続性放出またはプロドラッグ製剤で使用することができる。また、本発明の化合物の薬学的に許容される塩として、カチオン、例えば、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛から形成される塩、ならびに塩基、例えば、アンモニア、エチレンジアミン、N-メチル-グルタミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチル-アミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、および水酸化テトラメチルアンモニウムから形成される塩を挙げることができる。

#### 【0126】

医薬製剤は典型的には、調製物の投与モード、つまり注射、吸入、局所用投与、洗浄液などによるモード、または選択された処置に対して適切な他のモードに対して許容される1つまたは複数の担体を含むことになる。適切な担体は、このような投与モードでの使用が当技術分野で公知の担体である。

#### 【0127】

適切な医薬組成物は、当技術分野で公知の手段により製剤化することができ、これらの投与モードおよび用量は当業者により決定することができる。非経口投与に対して化合物は、非水溶性化合物の投与に対して使用される、例えば、ビタミンKに対して使用される、滅菌水または生理食塩水または薬学的に許容されるビヒクリルに溶解されていてもよい。経腸投与に対して化合物は、錠剤、カプセル剤で投与してもよいし、または液体形態に溶

10

20

30

40

50

解されていてもよい。表またはカプセル剤は、腸溶コーティングされていてもよいし、または持続性放出用製剤であってよい。多くの適切な製剤は公知であり、これらには、放出すべき化合物を封入するポリマーもしくはタンパク質微小粒子、軟膏剤、ゲル剤、ハイドロゲル、または化合物を局所的に投与するために使用することができる溶液が含まれる。持続性放出パッチまたはインプラントは、長期間にわたる放出を得るために採用することができる。当業者に公知の多くの技術は、Remington: the Science & Practice of Pharmacy by Alfonso Gennaro、第20版、Williams & Wilkins、(2000年)において記載されている。非経口投与のための製剤は、例えば、賦形剤、ポリアルキレングリコール、例えば、ポリエチレングリコール、植物由来の油、または水素化ナフタレンなどを含有し得る。生体適合性、生分解性ラクチドポリマー、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使用することによって、化合物の放出を制御することができる。調節性化合物のための他の潜在的に有用な非経口デリバリーシステムとして、エチレン・酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、移植可能な注入系、およびリポソームが挙げられる。吸入のための製剤は、賦形剤、例えば、ラクトースを含有してもよいし、または例えば、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココール酸塩およびデオキシコール酸塩を含有する水溶液であってもよいし、または点鼻薬の形態で、もしくはゲル剤として投与するための油性溶液であってもよい。

#### 【0128】

本発明による化合物または医薬組成物は、経口のまたは非経口、例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、囊内注射または注入、皮下注射、経皮的または経粘膜的経路により投与してもよい。一部の実施形態では、本発明による、または本発明での使用のための化合物または医薬組成物は、医療デバイスまたは器具、例えば、インプラント、グラフト、プロステシス、ステントなどを用いて投与されてもよい。このような化合物または組成物を含有および放出することを意図するインプラントを考案することができる。例として、ある期間にわたり化合物を放出することに適応させたポリマー材で作製されたインプラントがある。化合物は、単独でまたは薬学的に許容される担体との混合物として、例えば、錠剤、カプセル剤、粒剤、散剤などの固体製剤として；例えば、シロップ剤、注射などの液体製剤として；注射剤、ドロップ剤、坐剤、腔坐薬として投与されてもよい。一部の実施形態では、本発明による、または本発明での使用のための化合物または医薬組成物は、吸入噴霧、経鼻、経膣、直腸、舌下、または局所的経路により投与されてもよく、単独でまたは各投与経路に対して適当な、従来の無毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクリルを含有する、適切な投薬単位製剤として一緒に製剤化してもよい。

#### 【0129】

本発明の化合物を使用することによって、マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、およびサルを含めた動物を処置することができる。しかし、本発明の化合物はまた、他の生体、例えば、トリの種（例えば、ニワトリ）においても使用できる。1つまたは複数の本発明の化合物はまた、ヒトでの使用に対しても効果的になり得る。「被験体」または本明細書で代替的に言及される「患者」という用語は、処置、観察または実験の対象となっている動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを言及することを意図する。しかし、本発明の1つまたは複数の化合物、方法および医薬組成物は、動物の処置において使用することができる。したがって、本明細書で使用する場合、「被験体」は、ヒト、非ヒト霊長類、ラット、マウス、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコなどであってよい。被験体は、O-GlcNAcアーゼ活性のモジュレーションを必要とする状態を有する疑いのある、またはそのリスクが高いことがある。

#### 【0130】

本発明による化合物の「有効量」は、治療有効量または予防的有効量を含む。「治療有効量」は、例えば、O-GlcNAcアーゼの阻害、O-GlcNAcレベルの上昇、タウリン酸化の阻害または本明細書中に記載されている任意の状態などの所望する治療結果を達成するために、投薬時および必要な期間の間、効果的な量を指す。化合物の治療有効

10

20

30

40

50

量は、個体の疾患状態、年齢、性別、および体重、ならびに個体において所望する応答を引き出す化合物の能力などの要素によって変動し得る。投薬レジメンは、最適な治療応答性が得られるように調整することができる。治療有効量はまた、化合物の治療的に有益な作用が、任意の有毒性または有害作用を上回る量でもある。「予防的有効量」とは、O-GlcNAcアーゼの阻害、O-GlcNAcレベルの上昇、タウリン酸化または本明細書中に記載されている任意の状態の阻害などの所望の予防的結果を達成するために、投薬時および必要な期間の間、効果的な量を指す。典型的には、予防的用量は、疾患の前または初期段階で被験体において使用され、よって予防的有効量は治療有効量よりも少なくてよい。化合物の治療的または予防的有効量に対する適切な範囲は、0.1nM～0.1M、0.1nM～0.05M、0.05nM～15μMまたは0.01nM～10μMの任意の整数であってよい。

#### 【0131】

代替の実施形態では、O-GlcNAcアーゼ活性のモジュレーションを必要とする状態の処置または予防において、適当な投薬レベルは、一般的に一日当たり被験体の体重1kgにつき約0.01～500mgであり、単回用量または複数回用量で投与することができる。一部の実施形態では、投薬レベルは、一日当たり約0.1～約250mg/kgとなろう。任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルおよび投薬頻度は、変動してもよく、使用す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働きの長さ、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食生活、投与のモードおよび時間、排せつ速度、薬物の組合せ、特定の状態の重症度、ならびに患者が受けている治療などを含めた様々な要素に依存することになることを理解されたい。

#### 【0132】

投薬値は、軽減すべき状態の重症度により変動し得ることに注意されたい。任意の特定の被験体に対して、具体的な投薬レジメンは、個体の必要性および組成物の投与を管理または監督する人物の専門的判断に応じて、時間の経過と共に調整することができる。本明細書に記載の投薬範囲は、単なる例示であって、医師により選択され得る投薬範囲を制限するものではない。組成物中の活性化合物（複数可）の量は、被験体の疾患状態、年齢、性別、および体重などの要素によって変動し得る。投薬レジメンは、最適な治療応答性が得られるように調整することができる。例えば、単回のボーラスを投与してもよいし、いくつかに分割した用量を、時間の経過と共に投与してもよいし、または用量を、治療の状況の緊急性により示される通り、これに比例して減少または増加させてもよい。投与を簡略化し、調剤を均一化するために非経口組成物を単位剤形に製剤化することは有利となり得る。一般的に、本発明の化合物は、大幅な毒性を引き起こすことなしに使用されるべきであり、本明細書中に記載されているように、1つまたは複数の化合物は、治療的使用に対して適切な安全性プロファイルを示す。本発明の化合物の毒性は、標準的技術を使用して、例えば、細胞培養物または実験動物での試験により、および治療指数、すなわち、LD<sub>50</sub>（集団の50%に対する致死量）とLD<sub>100</sub>（集団の100%に対する致死量）との間の比率を求めることにより、求めることができる。しかしいくつかの状況において、例えば、重症の疾患状態において、実質的に過剰量の組成物を投与することが必要なことがある。

#### 【0133】

一般式(I)の化合物では、原子はこれらの自然の同位体存在度を示してもよいし、または1つもしくは複数の原子が同じ原子番号を有するある特定の同位体を人為的に豊富に含んでいてもよいが、原子量または質量数は、自然界に主に見られる原子量または質量数と異なる。本発明は、一般式(I)の化合物のすべての適切な同位体のバリエーションを含むことを意図する。例えば、水素(H)の異なる同位体の形態は、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。プロチウムは、自然界に見られる主な水素同位体である。重水素を豊富に含むことで、インビボでの半減期を増加すること、または調剤の必要事項を減少させることなど特定の治療上の利点を得ることができ、または生体試料の特徴付けに対する標準として有用な化合物を提供することができる。一般式

10

20

30

40

50

(I) 中の同位体を豊富に含む化合物は、当業者に周知の従来技術により、または適当な同位体を豊富に含む試薬および/または中間体を使用して本明細書でのスキームおよび実施例に記載されているものと類似のプロセスにより不当な試験を行うことなく調製することができる。

#### 他の使用およびアッセイ

式(I)の化合物は、グリコシダーゼ酵素、好ましくはO-GlcNAcアーゼ酵素の活性をモジュレートする化合物についてのスクリーニングアッセイに使用することができる。モデル基質からのO-GlcNAcのO-GlcNAcアーゼ依存性切断を阻害する試験化合物の能力を、本明細書中に記載されているまたは当業者に公知の任意のアッセイを使用して測定することができる。例えば、当技術分野で公知の蛍光またはUVベースのアッセイを使用することができる。「試験化合物」は、任意の天然由来のまたは人工の化合物である。試験化合物は、限定なしに、ペプチド、ポリペプチド、合成有機分子、天然有機分子、および核酸分子を含み得る。試験化合物は、例えば、O-GlcNAcのO-GlcNAcアーゼ依存性切断の阻害を妨げることにより、または式(I)の化合物で誘発された任意の生物学的応答を妨げることにより、式(I)の化合物などの公知の化合物と「競争する」ことができる。

#### 【0134】

一般的に、試験化合物は、式(I)の化合物または他の基準化合物と比較して、10%～200%の間、または500%超の任意の値のモジュレーションを示すことができる。例えば、試験化合物は、少なくとも10%～200%の任意の正または負の整数のモジュレーション、または少なくとも30%～150%の任意の正または負の整数のモジュレーション、または少なくとも60%～100%の任意の正または負の整数のモジュレーション、または100%超の任意の正または負の整数のモジュレーションを示すことができる。負のモジュレーターである化合物は一般的に、公知の化合物と比較して、モジュレーションを低減し、正のモジュレーターである化合物は一般的に、公知の化合物と比較してモジュレーションを増加させることになる。

#### 【0135】

一般的に、試験化合物は、天然物または合成(または半合成)抽出物の両方の大型ライブラリー、または当技術分野で公知の方法による化学物質ライブラリーから特定される。創薬および開発の分野の当業者であれば、試験抽出物または化合物の正確な供給源は、本発明の方法(複数可)にとって重要ではないことを理解するであろう。したがって、実質的にあらゆる数の化学抽出物または化合物を、本明細書中に記載されている例示的方法を使用してスクリーニングすることができる。このような抽出物または化合物の例として、これらに限定されないが、植物、真菌、原核生物または動物をベースとする抽出物、発酵プロセス、および合成化合物、ならびに既存の化合物の修飾が挙げられる。これらに限定されないが、サッカライド、脂質、ペプチド、および核酸をベースとする化合物などを含めた任意の数の化合物が、ランダムにまたは方向づけられた合成(例えば、半合成または全合成)を作り出すために多くの方法がまた利用可能である。合成化合物ライブラリーは市販されている。代替的に、細菌、真菌、植物、および動物抽出物の形態の天然化合物ライブラリーは、Biotics(Sussex, UK)、Xenova(Slough, UK)、Harbor Branch Oceanographic Institute(Ft. Pierce, FL, USA)、およびPharmaMar, MA, USAを含めた多数の供給元から市販されている。さらに、天然および合成的に生成されたライブラリーは、所望する場合、当技術分野で公知の方法に従い、例えば、標準的抽出および分画方法によって生成される。さらに、所望する場合、任意のライブラリーまたは化合物は、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される。

#### 【0136】

粗抽出物が、O-GlcNAcのO-GlcNAcアーゼ依存性切断の阻害、または式(I)の化合物により誘発されるあらゆる生物学的応答をモジュレートすることが判明した場合、観測された作用に関与する化学成分を単離するために、先導する陽性抽出物のさ

10

20

30

40

50

らなる分画が必要である。よって、抽出、分画、および精製プロセスの目的は、O - G 1 c N A c アーゼ阻害活性を有する粗抽出物内の化学物質の慎重な特徴付けおよび特定である。化合物の混合物における活性の検出に対して本明細書中に記載されている同じアッセイを使用することによって、活性成分を精製し、その誘導体を試験することができる。このような不均一な抽出物の分画および精製の方法は、当技術分野で公知である。所望する場合、処置に対して有用な薬剤であることが示されている化合物を、当技術分野で公知の方法に従い化学的に修飾する。治療用、予防用、診断用、または他の価値があると特定された化合物は、その後、本明細書中に記載されているまたは当技術分野で公知の適切な動物モデルを使用して分析することができる。

## 【0137】

10

一部の実施形態では、1つもしくは複数の化合物は、O - G 1 c N A c アーゼの欠乏、O - G 1 c N A c アーゼの過剰発現、O - G 1 c N A c の蓄積、O - G 1 c N A c の枯渇に関連する疾患または障害を研究するための、ならびにO - G 1 c N A c アーゼの欠乏もしくは過剰発現、またはO - G 1 c N A c の蓄積もしくは枯渇に関連する疾患および障害の処置を研究するための動物モデルの開発に有用である。このような疾患および障害として、アルツハイマー病、およびがんを含めた神経変性疾患が挙げられる。

## 【0138】

本発明の様々な代替の実施形態および実施例が本明細書中に記載されている。これらの実施形態および実施例は例示的なものであり、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

20

## 【実施例】

## 【0139】

以下の実施例は、本発明の実施形態を例示することを意図し、限定された方式で解釈されることを意図するものではない。

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 I B N = アゾビスイソブチロニトリル

B C l<sub>3</sub> = 三塩化ホウ素

B n B r = 臭化ベンジル

30

B u<sub>4</sub> N I = テトラ - n - ヨウ化ブチルアンモニウム

B o c<sub>2</sub> O = 二炭酸ジ - t e r t - ブチル

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

D C M = ジクロロメタン

D I P E A = ジ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

D M S O = ジメチルスルホキシド

40

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

P M B = ペンタメチルベンゼン

T B D M S C l = 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 M S C F<sub>3</sub> = (トリフルオロメチル)トリメチルシラン

T F A = 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸

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。

## 【0140】

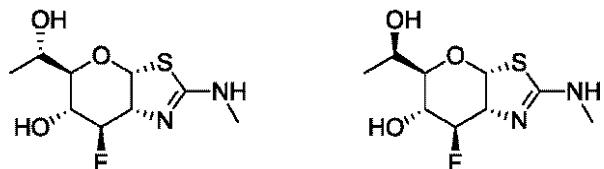
50

## (実施例 1) および(実施例 2)

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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-オールおよび(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-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

## 【0141】

## 【化18】



10

(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(8.50g, 37.0mmol)のDMF(60mL)中懸濁液に、DIPSEA(2.0mL)、Boc<sub>2</sub>O(23.0g, 105mmol)およびMeOH(2.0mL)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、次いでMeOH(50mL)を加えた。反応混合物を減圧下、約35℃で濃縮した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:8)により残渣を精製し、続いてEtOAc/ヘキサンから再結晶化させることによって、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(11.8g, 96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.14(d, J=6.9Hz, 1H), 4.20(d, J=6.4Hz, 1H), 4.11(d, J=5.6Hz, 1H), 3.85-3.70(m, 2H), 3.63-3.55(m, 1H), 3.31(s, 3H), 1.53(s, 9H)。

## 【0142】

上記物質(11.7g, 35.1mmol)、DIPSEA(10.3g, 80.0mmol)およびDMAP(0.040g, 0.33mmol)のDCM(180mL)中溶液に、0℃でBzCl(10.1g, 72.0mmol)をゆっくりと加えた。添加後、混合物を室温で5時間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液(100mL)を加え、有機層を採取した。水層をDCM(3×50mL)でさらに抽出した。合わせて抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:4から1:1)により残渣を分離して、((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固体として得た(4.20g, 22%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 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=7.1Hz, 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

## 【0143】

上記物質(7.91g, 14.6mmol)の無水DCM(100mL)中溶液に、N<sub>2</sub>下、-78℃で、DAST(11.8g, 73.0mmol)を加えた。添加後、混合物を室温で72時間攪拌した。次いで反応混合物を-78℃で冷却し、DCM(100mL)で希釈し、次いで飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(150mL)でクエンチした。有機層を採取し、水層をDCM(2×100mL)で抽出した。合わせて抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッショ

40

50

ユカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 1 0 から 1 : 4 ) により残渣を精製して、 ( ( 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 ) ( メチル ) 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固体として得た ( 6 . 1 0 g 、 7 7 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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=7.2Hz, 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, 12.0Hz, 1H), 4.43(dd, J=5.7, 12.0Hz, 1H), 4.03-3.99(m, 1H), 3.36(s, 3H), 1.56(s, 9H)。

## 【 0 1 4 4 】

上記物質 ( 6 . 1 0 g 、 1 1 . 2 mm o l ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 0 0 g 、 7 . 2 5 mm o l ) の無水 MeOH ( 5 0 mL ) 中混合物を、室温で 3 時間攪拌した。ドライアイスを加え、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン 1 : 1 から 1 0 : 1 ) により残渣を精製して、 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固体として得た ( 3 . 2 5 g 、 8 6 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.06(d, J=6.8Hz, 1H), 5.15(dd, J=2.4, 4.4, 45.7Hz, 1H), 4.46-4.41(m, 1H), 3.96-3.89(m, 1H), 3.83(dd, J=3.2, 11.8Hz, 1H), 3.73(dd, J=5.4, 11.8Hz, 1H), 3.46-3.42(m, 1H), 3.32(s, 3H), 1.54(s, 9H)。

## 【 0 1 4 5 】

上記物質 ( 0 . 8 8 0 g 、 2 . 6 1 mm o l ) およびイミダゾール ( 0 . 3 5 4 g 、 5 . 2 0 mm o l ) の無水 DMF ( 1 5 mL ) 中溶液に、 0 度で、 T B D M S C 1 ( 0 . 4 5 2 g 、 3 . 0 0 mm o l ) を加えた。混合物を室温で 7 2 時間攪拌し、 E t<sub>2</sub>O ( 1 0 0 mL ) およびブライン ( 1 0 0 mL ) で希釈した。有機層を採取し、水層を E t<sub>2</sub>O ( 5 0 mL ) で抽出した。合わせた抽出物を H<sub>2</sub>O ( 5 0 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 1 0 から 1 : 3 ) により残渣を精製して、 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として得た ( 1 . 1 0 g 、 9 3 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.06(d, J=6.8Hz, 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, 10.6Hz, 1H), 3.73(dd, J=5.2, 10.6Hz, 1H), 3.45-3.43(m, 1H), 3.34(s, 3H), 1.54(s, 9H), 0.89(s, 9H), 0.08(s, 6H)。

## 【 0 1 4 6 】

上記物質 ( 1 . 0 6 g 、 2 . 3 5 mm o l ) および Bu<sub>4</sub>N I ( 0 . 0 8 7 g 、 0 . 2 4 mm o l ) の無水 DMF ( 1 5 mL ) 中溶液に、 0 度で、 NaH ( 鉛油中 6 0 % 、 0 . 1 1 8 g 、 2 . 9 4 mm o l ) を加えた。NaH の添加後、反応混合物に B n B r ( 0 . 7 0 3 g 、 4 . 1 1 mm o l ) を加えた。混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、 E t<sub>2</sub>O ( 6 0 mL ) および飽和した NH<sub>4</sub>Cl ( 5 0 mL ) で希釈した。有機層を採取し、水層を E t<sub>2</sub>O ( 2 × 3 0 mL ) で抽出した。合わせた抽出物をブライン ( 4 0 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 1 0 から 1 : 4 ) により残渣を精製して、 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油として得た ( 1 . 2 2 g 、 9 5 0 % ) 。

6 %)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.27(m, 5H), 6.10(d, J=7.0Hz, 1H), 5.30-5.16(m, 1H), 4.80(d, J=11.0Hz, 1H), 4.55(d, J=11.0Hz, 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)。

#### 【0147】

上記物質(1.22g、2.25mmol)のTHF(15mL)中溶液に、0で、TBAF(THF中、1.0M、5.0mL、5.0mmol)を加えた。添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAc(20mL)およびブライン(50mL)で希釈した。有機層を採取し、水層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:5から1:2)により、残渣を精製して、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として得た(0.96g、100%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.29(m, 5H), 6.09(d, J=6.7Hz, 1H), 5.32(ddd, J=1.8, 3.6, 4.5Hz, 1H), 4.80(d, J=11.6Hz, 1H), 4.55(d, J=11.6Hz, 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)。

#### 【0148】

上記物質(1.50g、3.52mmol)のDCM(40mL)中溶液に、DMP(2.20g、5.20mmol)を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物をEt<sub>2</sub>O(20mL)で希釈し、次いで濃縮乾燥させた。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(2g)を有する飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(30mL)を加え、混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:5から1:2)により残渣を精製して、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として得た(1.02g、68%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.60(s, 1H), 7.35-7.29(m, 5H), 6.12(d, J=7.0Hz, 1H), 5.39-5.27(m, 1H), 4.78(d, J=11.4Hz, 1H), 4.66(d, J=11.4Hz, 1H), 4.57-4.51(m, 1H), 4.00-3.95(m, 2H), 3.31(s, 3H), 1.53(s, 9H)。

#### 【0149】

上記物質(0.150g、0.350mmol)の無水THF(10mL)中溶液に、N<sub>2</sub>下で、MeMgBr(THF/トルエン中1.4M、0.60mL、0.84mmol)を加えた。添加後、混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を飽和した水性NH<sub>4</sub>C<sub>1</sub>(10mL)でクエンチし、次いでEtOAc(3×15mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10から1:2)により残渣を精製して、<sup>1</sup>H NMRに基づくジアステレオマー比率1:3.2を有する、混合したtert-ブチル((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-((R&S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-2-イル)(メチル)カルバメートをオフホワイト色の泡状物として得た(0.115g、75%)。

#### 【0150】

無水DCM(4mL)中の上記物質(0.115g、0.260mmol)およびPMB(0.115g、0.777mmol)に、N<sub>2</sub>下、-78で、BCl<sub>3</sub>(DCM中1.0M、0.8mL、0.8mmol)を加えた。冷却浴の温度を0に温めながら、混合物を約3時間攪拌した。反応混合物を-78で冷却し、混合したMeOH/DCM

10

20

30

40

50

でクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM、1 : 12 中 1.0 M の NH<sub>3</sub>) により残渣を精製して、表題化合物の混合物を薄黄色の固体として得た (0.055 g、85%)。次いで Agilent 1200 上で、Prep-HPLC (カラム、C18、19 × 50 mm、5 μm; 移動相、水と 0.03% NH<sub>4</sub>OH、および CH<sub>3</sub>CN (3% ~ 100%、15 分間); 検出器、220 nm) で混合物を分離して、(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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 (1.9 mg) および (3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-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 (5.5 mg) を両方とも白色固体として得た。  
実施例 1 : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.34 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.83 (t d, J=4.2 Hz, 45.4 Hz, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 64.52 (d, J=1.6 Hz), 96.10 (d, J=177.3 Hz), 90.82 (d, J=3.0 Hz), 77.11 (d, J=3.0 Hz), 73.90 (d, J=25.3 Hz), 69.06 (d, J=23.5 Hz), 62.61, 30.63, 19.90; MS、(ES、m/z) [M + H]<sup>+</sup> 251.1。  
実施例 2 : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6.29 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.83 (td, J=4.2, 45.4 Hz, 1H), 4.44-4.29 (m, 1H), 4.08-3.91 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.10 (d, J=6.6 Hz, 3H); MS、(ES、m/z) [M + H]<sup>+</sup> 251.1。

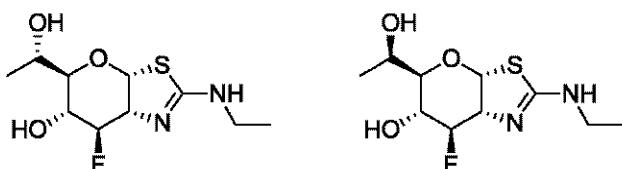
## 【0151】

(実施例 3) および (実施例 4)

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3, 2-d] チアゾール-6-オールおよび (3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3, 2-d] チアゾール-6-オール

## 【0152】

## 【化19】



15 で冷却した (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 (35.0 g、141 mmol) の DMF (300 mL) 中懸濁液に、DIPSEA (6.0 mL)、Boc<sub>2</sub>O (61.5 g、282 mmol) および MeOH (6.0 mL) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで MeOH (50 mL) を加えた。反応混合物を減圧下、約 35 で濃縮した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 1 : 1、次いで MeOH / DCM、1 : 5) により残渣を精製し、続いて EtOAc / ヘキサンから再結晶化することによって、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) カルバメートを白色の固体として得た (31.5 g、64% 収率)。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<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)。

## 【0153】

上記物質(1.64g、4.73mmol)、DIPSEA(1.34g、10.4mmol)およびDMAP(0.010g、0.082mmol)のDCM(50mL)中溶液に、0でBzCl(1.33g、9.50mmol)をゆっくりと加えた。添加後、混合物を室温で終夜攪拌した。NH<sub>4</sub>C1飽和水溶液(50mL)を加え、有機層を採取した。水層をDCM(2×40mL)でさらに抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:4から1:2)により残渣を分離して、((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)(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固体として得た(0.67g、26%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.08(d, J=8.1Hz, 4H), 7.57-7.35(m, 6H), 6.19(d, J=7.1Hz, 1H), 5.21(dd, J=2.8, 9.2Hz, 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=7.2Hz, 3H)。

## 【0154】

上記物質(3.00g、5.39mmol)の無水DCM(30mL)中溶液に、N<sub>2</sub>下、-78で、DAST(5.44g、33.8mmol)を加えた。添加後、混合物を室温で48時間攪拌した。次いで反応混合物を-78で冷却し、DCM(50mL)で希釈し、次いで飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(70mL)でクエンチした。有機層を採取し、水層をDCM(2×50mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10から1:4)により残渣を精製して、((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)(エチル)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固体として得た(2.15g、71%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.00-7.98(m, 4H), 7.59-7.57(m, 1H), 7.52-7.48(m, 1H), 7.43-7.39(m, 2H), 7.37-7.33(m, 2H), 6.15(d, J=7.2Hz, 1H), 5.51-5.43(m, 1H), 5.38-5.26(m, 1H), 4.59-4.55(m, 1H), 4.50(dd, J=3.6, 12.0Hz, 1H), 4.41(dd, J=5.7, 12.0Hz, 1H), 4.02-3.92(m, 3H), 1.56(s, 9H), 1.19(t, J=7.0Hz, 3H)。

## 【0155】

上記物質(2.15g、3.85mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.531g、3.85mmol)の無水MeOH(40mL)中混合物を、室温で3時間攪拌した。ドライアイスを加え、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン1:1、次いで10:1)により残渣を精製して、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)(エチル)カルバメートを白色固体として得た(1.25g、93%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.05(d, J=6.8Hz, 1H), 5.24-5.12(m, 1H), 4.48-4.43(m, 1H), 3.99-3.82(m, 4H), 3.73(dd, J=5.5, 11.4Hz, 1H), 3.45-3.41(m, 1H), 1.54(s, 9H), 1.18(t, J=7.0Hz, 3H)。

## 【0156】

上記物質(1.25g、3.58mmol)およびイミダゾール(0.488g、7.16mmol)の無水DMF(25mL)中溶液に、0で、TBDMSCl(0.583g、3.87mmol)を加えた。混合物を室温で72時間攪拌し、次いでEt<sub>2</sub>O(100mL)およびブライン(100mL)で希釈した。有機層を採取し、水層をEt<sub>2</sub>O(50mL)で抽出した。合わせた抽出物をH<sub>2</sub>O(50mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10から1:3)により残

10

20

30

40

50

渣を精製して、*t* *e* *r* *t* - ブチル(((3*a*R, 5R, 6R, 7R, 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) (エチル)カルバメートを無色の粘着性の油として得た(1.66g, 100%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.03(d, J=6.8Hz, 1H), 5.10(ddd, J=2.8, 4.2, 45.5Hz), 4.43-4.40(m, 1H), 3.99-3.88(m, 3H), 3.85(dd, J=5.0, 10.5Hz, 1H), 3.71(dd, J=5.6, 10.5Hz, 1H), 3.41-3.38(m, 1H), 2.39(d, J=5.6Hz, 1H), 1.54(s, 9H), 1.17(t, J=7.0Hz, 3H), 0.89(s, 9H), 0.080(s, 3H), 0.078(s, 3H)。

## 【0157】

10

上記物質(1.63g, 3.51mmol)およびBu<sub>4</sub>NI(0.13g, 0.35mmol)の無水DMF(15mL)中溶液に、0で、NaH(鉱油中60%, 0.182g, 4.56mmol)を加えた。NaHの添加後、反応混合物にBnBr(1.20g, 7.00mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、Et<sub>2</sub>O(60mL)および飽和したNH<sub>4</sub>Cl(50mL)で希釈した。有機層を採取し、水層をEt<sub>2</sub>O(2×30mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(40mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10から1:4)により残渣を精製して、*t* *e* *r* *t* - ブチル(((3*a*R, 5R, 6R, 7R, 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) (エチル)カルバメートを粘着性の油として得た(1.90g, 98%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.27(m, 5H), 6.08(d, J=7.0Hz, 1H), 5.31-5.18(m, 1H), 4.79(d, J=11.5Hz, 1H), 4.55(d, J=11.5Hz, 1H), 4.49-4.43(m, 1H), 3.92-3.78(m, 3H), 3.75(dd, J=2.2, 11.5Hz, 1H), 3.70(dd, J=4.5, 11.5Hz, 1H), 3.41-3.38(m, 1H), 1.52(s, 9H), 1.12(t, J=7.0Hz, 3H), 0.88(s, 9H), 0.038(s, 3H), 0.036(s, 3H)。

## 【0158】

20

上記物質(1.89g, 3.41mmol)のTHF(20mL)中溶液に、0で、TBAF(THF中、1.0M、5.0mL、5.0mmol)を加えた。添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAc(20mL)およびブライン(50mL)で希釈した。有機層を採取し、水層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:5から1:2)により、残渣を精製して、*t* *e* *r* *t* - ブチル(((3*a*R, 5R, 6R, 7R, 7*a*R) - 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, 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(1.43g, 95%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.28(m, 5H), 6.06(d, J=7.1Hz, 1H), 5.32(ddd, J=1.3, 3.1, 45.2Hz, 1H), 4.79(d, J=11.6Hz, 1H), 4.55(d, J=11.6Hz, 1H), 4.53-4.48(m, 1H), 3.91-3.85(m, 2H), 3.81-3.73(m, 2H), 3.59-3.55(m, 1H), 3.46-3.41(m, 1H), 1.53(s, 9H), 1.12(t, J=7.0Hz, 3H)。

## 【0159】

30

上記物質(0.441g, 1.00mmol)のDCM(10mL)中溶液に、DMP(0.630g, 1.49mmol)を加えた。室温で1.5時間攪拌後、反応混合物をEt<sub>2</sub>O(20mL)で希釈し、次いで濃縮乾燥させた。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(2g)を有する飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(20mL)を加え、混合物をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:5から1:2)により残渣を精製して、*t* *e* *r* *t* - ブチル((3*a*R, 5

40

50

S , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ホルミル - 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 ( 0 . 3 6 g 、 8 1 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.60(s, 1H), 7.36-7.27(m, 5H), 6.11(d, J=7.0Hz, 1H), 5.39-5.26(m, 1H), 4.76(d, J=11.4Hz, 1H), 4.66(d, J=11.4Hz, 1H), 4.57-4.51(m, 1H), 3.99-3.93(m, 1H), 3.93-3.91(m, 1H), 3.89-3.83(m, 2H), 1.52(s, 9H), 1.08(t, J=7.0Hz, 3H)。

## 【 0 1 6 0 】

上記物質 ( 0 . 3 5 7 g 、 0 . 8 5 mmol ) の無水 THF ( 1 0 mL ) 中溶液に、 N<sub>2</sub> 下で、 MeMgBr ( THF / トルエン中 1 . 4 M 、 1 . 4 mL 、 2 . 0 mmol ) を加えた。添加後、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を飽和した水性 NH<sub>4</sub>Cl ( 1 0 mL ) でクエンチし、次いで EtOAc ( 3 × 1 5 mL ) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / ヘキサン、 1 : 1 0 から 2 : 3 ) により精製後、  $^1\text{H}$  NMR に基づくジアステレオマー比率 1 : 2 . 2 を有する、 tert - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R & S) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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泡状物として得た ( 0 . 2 2 g 、 6 0 % )。

## 【 0 1 6 1 】

無水 DCM ( 4 mL ) 中の上記物質 ( 0 . 2 1 5 g 、 0 . 4 7 3 mmol ) および PMB ( 0 . 1 1 5 g 、 0 . 7 7 7 mmol ) に、 N<sub>2</sub> 下、 - 7 8 で、 BCl<sub>3</sub> ( DCM 中 1 . 0 M 、 0 . 8 mL 、 0 . 8 mmol ) を加えた。冷却浴の温度を 0 に温めながら、混合物を約 3 時間攪拌した。反応混合物を - 7 8 で冷却し、混合した MeOH / DCM でクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( MeOH / DCM 中 1 . 0 M の NH<sub>3</sub> 、 1 : 1 5 ) により精製後、表題化合物の混合物を白色の固体として得た ( 0 . 1 1 0 g 、 8 8 % )。次いで混合物を、 Agilent 1200 Prep - HPLC ( カラム、 C18 、 1 9 × 5 0 mm 、 5 μm ; 移動相、水と 0 . 0 3 % NH<sub>4</sub>OH 、および CH<sub>3</sub>CN ( 1 0 % から 4 5 % 、 1 0 分間 ) ; 検出器、 220 nm ) 上で分離して、 ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( エチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 ( 4 5 mg ) を白色の固体として得た ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, D<sub>2</sub>O) 6.25(d, J=6.6Hz, 1H), 4.80(t, d, J=4.2, 45.4Hz, 1H), 4.43-4.35(m, 1H), 4.94-3.83(m, 2H), 3.27(dd, J=3.9, 9.3Hz, 1H), 3.19-3.11(m, 2H), 1.12(d, J=6.6Hz, 3H), 1.07(t, J=7.2Hz, 3H); MS、(ES、m/z) [M + H]<sup>+</sup> 265.0。 ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( エチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 ( 3 0 mg ) もまた白色の固体として単離した ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, D<sub>2</sub>O) 6.28(d, J=6.6Hz, 1H), 4.80(td, J=4.2, 45.4Hz, 1H), 4.44-4.36(m, 1H), 4.03-4.00(m, 1H), 3.98-3.82(m, 1H), 3.52(dd, J=3.0, 12.3Hz, 1H), 3.13-3.20(m, 2H), 1.11(d, J=6.9Hz, 3H), 1.07(t, J=7.2Hz, 3H); MS、(ES、m/z) [M + H]<sup>+</sup> 265.0。

## 【 0 1 6 2 】

( 実施例 5 ) および ( 実施例 6 )

( 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 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 - オールおよび ( 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 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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

10

20

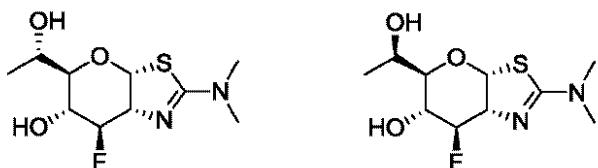
30

40

50

【0163】

【化20】



(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(8.0g、117mmol)の無水DMF(65mL)中溶液に、0で、TBDMSCl(10.0g、66.3mmol)を加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、Et<sub>2</sub>O(100mL)およびブライン(100mL)で希釈した。有機層を採取し、水層をEt<sub>2</sub>O(100mL)で抽出した。合わせた抽出物をH<sub>2</sub>O(100mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:5から1:1)により残渣を精製して、(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-オールを無色の粘着性の油として得た(5.95g、60%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.15(d, J=5.9Hz, 1H), 4.34-4.33(m, 1H), 4.21-4.19(m, 1H), 3.80-3.72(m, 2H), 3.48-3.47(m, 1H), 3.01(s, 6H), 0.897(s, 9H), 0.893(s, 9H), 0.124(s, 3H), 0.120(s, 3H), 0.068(s, 6H)。

【0164】

上記物質(5.95g、12.5mmol)およびDMAP(0.10g、0.81mmol)のピリジン(50mL)中溶液に、0で、BzCl(3.00g、21.3mmol)を加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、EtOAc(100mL)および飽和した水性のNaHCO<sub>3</sub>(100mL)で希釈した。有機層を採取し、水層をEtOAc(100mL)で抽出した。合わせた抽出物をH<sub>2</sub>O(100mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、減圧下で、溶媒をヘキサンと共に蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10から1:4)により残渣を精製して、(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-7-((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白色の固体として得た(6.85g、88%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05-8.02(m, 2H), 7.56-7.52(m, 1H), 7.43-7.39(m, 2H), 6.27(d, J=6.3Hz, 1H), 5.06-5.03(m, 1H), 4.40(dd, J=2.2, 3.8Hz, 1H), 4.32-4.30(m, 1H), 3.82-3.79(m, 1H), 3.71(d, J=4.8Hz, 2H), 3.03(s, 6H), 0.89(s, 9H), 0.85(s, 9H), 0.17(s, 3H), 0.13(s, 3H), 0.02(s, 3H), 0.00(3H)。

【0165】

上記物質(9.30g、16.0mmol)のMeOH(100mL)中溶液に、2分間、HCl(g)をバーリングした。次いで反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を飽和した水性のNaHCO<sub>3</sub>(150mL)で中和した。水層をEtOAc(6×80mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させることによって、(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固体として得た(5.4g、96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03-8.00(3H)。

01(m, 2H), 7.56-7.53(m, 1H), 7.44-7.39(m, 2H), 6.37(d, J=4.5Hz, 1H), 5.12-5.09(m, 1H), 4.41-4.37(m, 2H), 3.92-3.89(m, 1H), 3..78-3.73(m, 1H), 3.69-3.65(m, 1H), 3.00(s, 6H)。

#### 【 0 1 6 6 】

上記物質(5.35g、15.2mmol)およびDMAc(0.050g、0.41mmol)のピリジン(50mL)中溶液に、0で、BzCl(2.88g、15.8mmol)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、EtOAc(100mL)および飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(100mL)で希釈した。有機層を採取し、水層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、減圧下で溶媒をヘキサンと共に蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:5から10:1)により残渣を精製して、((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, 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として得た(4.20g、67%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.04-8.00(m, 4H), 7.58-7.50(m, 2H), 7.44-7.37(m, 4H), 6.38(d, J=6.6Hz, 1H), 5.23-5.20(m, 1H), 4.56(dd, J=3.2, 12.0Hz, 1H), 4.48-4.41(m, 3H), 4.27-4.22(m, 1H), 3.03(s, 6H)。

#### 【 0 1 6 7 】

実施例3に対して記載されている手順を使用して、DASTでの処理を介して、上記物質(0.410g、0.898mmol)を対応するフルオリドに変換した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:3から1:2)による精製後、((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-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泡状物として得た(0.380g、92%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.03-8.00(m, 4H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.44-7.41(m, 1H), 7.44-7.41(m, 2H), 7.39-7.36(m, 2H), 6.36(d, J=6.8Hz, 1H), 5.51-5.45(m, 1H), 5.28-5.19(m, 1H), 4.69-4.67(m, 1H), 4.51(dd, J=3.4, 12.0Hz, 1H), 4.40(dd, J=5.9, 12.0Hz, 1H), 4.13-4.10(m, 1H), 3.05(s, 6H)。

#### 【 0 1 6 8 】

実施例3に対して記載されている手順を使用して、上記物質(0.375g、0.818mmol)を脱保護した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:12中、1.0MのNH<sub>3</sub>)による精製後、(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-オールを白色の固体として得た(0.190g、93%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.35(d, J=6.7Hz, 1H), 4.78(td, J=5.0Hz, 48.1Hz, 1H), 4.34-4.28(m, 1H), 3.79(dd, J=2.0, 12.0Hz, 1H), 3.77-3.64(m, 2H), 3.61-3.57(m, 1H), 3.01(s, 6H)。

#### 【 0 1 6 9 】

実施例3に対して記載されている手順を使用して、上記物質(1.30g、5.19mmol)を対応するシリルエーテルに変換した。シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10から1:1)による精製後、(3aR, 5R, 6R, 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)-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-6-オールを白色の固体として得た(1.84g、97%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.22(d, J=6.3Hz, 1H), 5.07(dd, J=2.2, 4.2, 45.8Hz, 1H), 4.52-4.49(m, 1H), 3.86-3.81(m, 1H), 3.78(d, J=4.8Hz, 2H), 3.50-3.46(m, 1H), 3.02(s, 6H), 0.089(s, 9H), 0.07(s, 6H)。

10

20

30

40

50

## 【0170】

上記物質(1.80g、4.94mmol)をベンジル保護し、次いで実施例3に対して記載されている手順を使用して、シリルエーテルを切断した。シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、2:3から5:1)による精製後、((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-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として得た(2ステップにわたり、2.02g、91%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.28(m, 5H), 6.27(d, J=6.7Hz, 1H), 5.21(ddd, J=2.5, 3.9, 46.1Hz, 1H), 4.82(d, J=11.6Hz, 1H), 4.59-4.53(m, 1H), 3.77-3.69(m, 2H), 3.66-3.57(m, 2H), 3.00(s, 6H) 10。

## 【0171】

DMSO(0.172g、2.20mmol)の無水DCM(10mL)中溶液に、N<sub>2</sub>下、-78で、塩化オキサリル(0.261g、2.06mmol)をゆっくりと加え、混合物を約-30で45分間攪拌した。次いで混合物を-78で冷却し、上記物質(0.290g、0.852mmol)の無水DCM(5mL)中溶液をゆっくりと加えた。約-30で2時間攪拌後、反応混合物を-78で冷却し戻し、Et<sub>3</sub>N(0.334g、3.31mmol)を加えた。混合物を約-30でもう30分間攪拌し、次いでH<sub>2</sub>O(20mL)でクエンチした。有機層を採取し、水層をDCM(2×10mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させることによって、粗製の((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-5-カルボアルデヒドを薄黄色の泡状物として得た。N<sub>2</sub>下、このアルデヒドを無水THF(20mL)中に溶解し、MeMgBr(THF/トルエン中1.4M、1.5mL、2.1mmol)を加えた。添加後、混合物を室温で2時間攪拌した。反応を飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(20mL)でクエンチし、次いでEtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、2:3から5:1)により残渣を精製して、<sup>1</sup>H NMRに基づくジアステレオマー比率1:4を有する、混合した(R&S)-1-((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-5-イル)エタノールを薄黄色の固体として得た(0.24g、79%)。 20

## 【0172】

実施例3に対して記載されている手順を使用して、上記物質(0.240g、0.677mmol)をBCl<sub>3</sub>で脱保護した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:12中1.0MのNH<sub>3</sub>)による精製後、表題化合物の混合物を白色の固体として得た(0.161g、90%)。次いで混合物をPrep-Chiral-HPLC(カラム、Chiralpak IC(SFC)、2×25cm、5um、Chiral-P(IC)002S09IC00CJ-MI001;移動相、相A、ヘキサン;相B、エタノールと0.1%DEA(10%エタノール、30分);検出器、220nm)により分離して、((3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール(68mg)を白色の固体として得る;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, D<sub>2</sub>O) 6.24(d, J=6.9Hz, 1H), 4.79(td, J=4.2, 45.4Hz, 1H), 4.41-4.36(m, 1H), 3.93-3.83(m, 2H), 3.29-3.24(m, 1H), 2.90(s, 6H), 1.13(d, J=6.6Hz, 3H); MS、(ES、m/z)[M+H]<sup>+</sup> 265.0。(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ 40

- 3 a H - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 - オール ( 2.2 mg ) もまた白色の固体として単離した ; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, D<sub>2</sub>O) 6.26(d, J=6.9Hz, 1H), 4.78(td, J=4.2, 45.4Hz, 1H), 4.42-4.34(m, 1H), 3.99-3.95(m, 1H), 3.89-3.80(m, 1H), 3.54-3.50(m, 1H), 2.91(s, 6H), 1.14(d, J=6.6Hz, 3H). MS、(ES、m/z) [ M + H ] <sup>+</sup> 265.0.

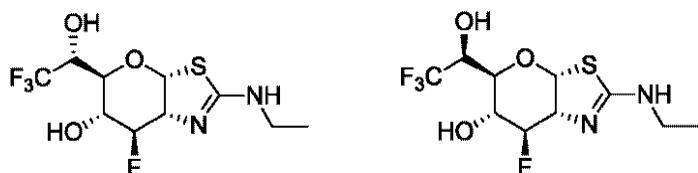
## 【0173】

(実施例7) および(実施例8)

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-(  
(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 - オール および (3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 - オール

## 【0174】

## 【化21】



20

t e r t - ブチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ホルミル - 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 ( 0 . 410 g, 0 . 936 mmol ) および T M S C F <sub>3</sub> ( 0 . 266 g, 1 . 87 mmol ) の無水 THF ( 8 mL ) 中溶液に、 T B A F ( THF 中 1 . 0 M, 0 . 040 mL, 0 . 040 mmol ) を加えた。添加後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。別のバッヂの T B A F ( THF 中 1 . 0 M, 1 . 5 mL, 1 . 5 mmol ) を加え、混合物を室温でもう 16 時間攪拌した。次いで反応液を E t O A c ( 20 mL ) およびブライン ( 30 mL ) で希釈した。有機層を採取し、水層を E t O A c ( 20 mL ) で抽出した。合わせた抽出物を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュユカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン、1 : 10 から 1 : 3 ) により残渣を精製して、<sup>1</sup>H NMRに基づくジアステレオマー比率 1 : 1 . 05 を有する、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 ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R & S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - イル ) ( エチル ) カルバメートを淡黄色の油として得た ( 0 . 355 g, 75 % ).

30

## 【0175】

実施例3に対して記載されている手順を使用して、上記物質 ( 0 . 350 g, 0 . 688 mmol ) を B C 1 <sub>3</sub> で脱保護した。シリカゲル上での、フラッシュユカラムクロマトグラフィー ( MeOH / DCM、1 : 15 中 1 . 0 M の NH <sub>3</sub> ) による精製および分離により、( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 2 - ( エチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 - オール ( 0 . 082 g, 37 % ) を白色の固体として得た ; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.34(d, J=6.6Hz, 1H), 4.93-4.78(m, 1H), 4.39-4.33(m, 1H), 4.26-4.20(m, 1H), 4.07-4.00(m, 1H), 3.79(d, J=9.6Hz, 1H), 3.34-3.23(m, 2H), 1.18(t, J=7.2Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 163.67, 126.42(q, J=281.0Hz), 96.08(d, J=177.7Hz), 90.22(d, J=1.3Hz), 73.66(d, J=25.4Hz), 71.74-71.67(m), 69.08(q, J=30.3Hz), 68.00(d, J=24.1Hz), 39.77, 14.87; MS、(ES、m/z) [ M + H ] <sup>+</sup> 3

40

50

19.1。 (3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール(0.074g、34%)もまた白色の固体として単離した;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.28(d, J=6.6Hz, 1H), 4.98-4.84(m, 1H), 4.49-4.43(m, 1H), 4.12-4.04(m, 2H), 3.75(dd, J=5.4, 8.8Hz, 1H), 3.34-3.23(m, 2H), 1.18(t, J=7.2Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 163.43, 126.14(q, J=280.8Hz), 94.24(d, J=176.5Hz), 89.42(d, J=1.4Hz), 73.84(d, J=26.3Hz), 72.91-72.88(m), 72.10(q, J=29.9Hz), 69.74(d, J=24.7Hz), 39.87, 14.93; MS、(ES, m/z) [M+H]<sup>+</sup> 319.1。

10

## 【0176】

実施例7および8に対して記載されているものと類似の手順に従い、以下の実施例を合成した。

## 【0177】

【表2】

表2

実施例	構造	名称
9		(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール
10		(3aR,5S,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.34(d, J=6.5Hz, 1H), 4.84(td, J=4.7, 47.7Hz, 1H), 4.34(td, J=5.6, 14.0Hz, 1H), 4.22-4.19(m, 1H), 4.06-3.97(m, 1H), 3.77(d, J=9.6Hz, 1H), 2.85(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.48, 126.41(q, J=281.2Hz), 96.18(d, J=177.8Hz), 90.61(d, J=3.4Hz), 73.81(d, J=25.3Hz), 71.75-71.68(m), 69.07(q, J=30.3Hz), 68.00(d, J=24.2Hz), 30.60; MS.(ES, m/z) [M+H]<sup>+</sup> 305.1.

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.28(d, J=6.6Hz, 1H), 4.96-4.82(m, 1H), 4.47-4.42(m, 1H), 4.11-4.02(m, 2H), 3.73(dd, J=5.3, 8.8Hz, 1H), 2.85(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.31, 126.16(q, J=280.1Hz), 94.39(d, J=176.6Hz), 89.78(d, J=1.6Hz), 74.03(d, J=19.9Hz), 73.01-72.96(m), 72.06(q, J=29.9Hz), 69.71(d, J=24.7Hz), 30.74; MS.(ES, m/z) [M+H]<sup>+</sup> 305.1.

## (実施例11)および(実施例12)

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オールおよび(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール。

20

30

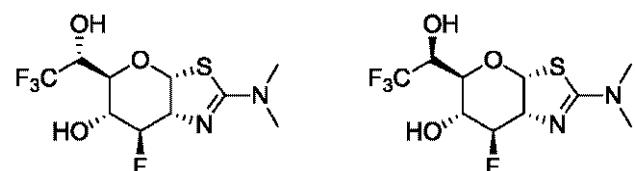
40

50

## 3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール

【0178】

【化22】



((3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-5-イル)メタノール(0.290g、0.852mmol)を、実施例5に対して記載されているように、Swern酸化の対象とすることによって、粗製の((3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-5-カルボアルデヒドを得た。これを、実施例9に対して記載されているようにTMSCF<sub>3</sub>で処理した。シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー-(EtOAc/ヘキサン、2:3から4:1)により精製後、<sup>1</sup>H NMRに基づくジアステレオマー比率1.4:1を有する、tert-ブチル((3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-((R&S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-2-イル)(ジメチル)カルバメートを薄黄色の固体として得た(0.230g、66%)。

【0179】

実施例3に対して記載されている手順を使用して、上記物質(0.230g、0.563mmol)をBCl<sub>3</sub>で脱保護した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:16中、1.0MのNH<sub>3</sub>)による精製および分離によって、(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール(0.060g、33%)を白色の固体として得た;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.36(d, J=6.6Hz, 1H), 4.84(td, J=4.8, 47.8Hz, 1H), 4.45(td, J=4.5, 14.0Hz, 1H), 4.25-4.19(m, 1H), 4.05-3.97(m, 1H), 3.76(d, J=9.6Hz, 1H), 3.01(s, 6H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 166.08, 126.42(q, J=281.1Hz), 96.22(d, J=177.9Hz), 91.23(d, J=3.5Hz), 74.13(d, J=25.3Hz), 71.87-71.80(m), 69.04(q, J=30.3Hz), 67.97(d, J=24.1Hz), 40.38; MS、(ES、m/z)[M+H]<sup>+</sup> 319.1。(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール(0.074g、41%)もまた、白色の固体として単離した;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.32(d, J=6.4Hz, 1H), 4.90(dd, J=3.2, 4.3, 46.2Hz, 1H), 4.51-4.45(m, 1H), 4.14-4.04(m, 2H), 3.74(dd, J=4.9, 8.8Hz, 1H), 3.04(s, 6H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 165.93(d, J=2.7Hz), 126.13(q, J=280.8Hz), 94.28(d, J=176.7Hz), 90.28(d, J=1.6Hz), 74.07(d, J=26.3Hz), 73.09-73.05(m), 71.97(q, J=29.9Hz), 69.63(d, J=24.9Hz), 40.50; MS、(ES、m/z)[M+H]<sup>+</sup> 319.1。

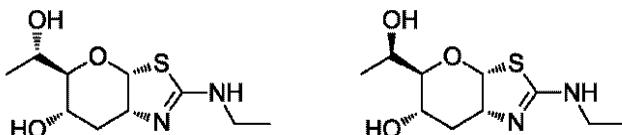
【0180】

(実施例13)および(実施例14)  
(3aR, 5R, 6S, 7aR)-2-(エチルアミノ)-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾー

ル - 6 - オールおよび(3aR, 5R, 6S, 7aR) - 2 - (エチルアミノ) - 5 - (R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5, 6, 7, 7a - テトラヒドロ - 3aH - ピラノ[3, 2 - d]チアゾール - 6 - オール

## 【0181】

## 【化23】



10

((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) (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(2.60g、4.68mmol)およびチオ - CDI(90%tech、2.0g、10.0mmol)のトルエン(60mL)中混合物を95で16時間攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc / ヘキサン、1:3から2:3)上で精製して、((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) (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として得た(3.00g、96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, 3.7Hz, 1H), 6.17(d, J=7.1Hz, 1H), 5.54(td, J=1.2, 9.2Hz, 1H), 4.70-4.67(m, 1H), 4.60(dd, J=3.2, 12.1Hz, 1H), 4.42(d, J=5.1, 12.1Hz, 1H), 4.11-4.08(m, 1H), 4.05-3.97(m, 2H), 1.56(s, 9H), 1.22(t, J=7.2Hz, 3H)。

20

## 【0182】

上記物質(3.00g、4.50mmol)、水素化トリプチルスズ(2.91g、10.0mmol)およびABCN(0.085mg、0.35mmol)の混合無水トルエン / THF(30 / 40mL)中混合物を、4時間還流で攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc / ヘキサン、1:10から1:3)により精製して、((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として得た(1.60g、66%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.03-7.94(m, 4H), 7.57-7.52(m, 2H), 7.44-7.35(m, 4H), 6.07(d, J=7.2Hz, 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=7.2Hz, 3H)。

30

## 【0183】

実施例3に対して記載されている手順を使用して、上記物質(1.6g、3.0mmol)をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>でベンゾイル脱保護した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH / DCM、1:20)により精製後、tert - ブチルエチル((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)カルバメート(0.86g、87%)を白色の固体として得た。

40

## 【0184】

実施例3に対して記載されている手順を使用して、上記物質(0.820g、2.48mmol)をモノ - TBDMS保護した。シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc / ヘキサン、1:5から1:2)により精製後、tert - ブチル((3aR, 5R, 6S, 7aR) - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル)

50

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) (エチル)カルバメート (0 . 7 1 g、6 4 %) を白色の固体として得た。

#### 【 0 1 8 5 】

実施例 3 に対して記載されている手順を使用して、上記物質 (0 . 7 1 0 g、2 . 2 4 mmol) をベンジル保護した。シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 1 0 から 1 : 4) により精製後、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 , 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 (0 . 7 7 g、6 4 %) 10 を無色の粘着性の油として得た。

#### 【 0 1 8 6 】

実施例 3 に対して記載されている手順を使用して、上記物質 (0 . 7 7 0 g、1 . 4 3 mmol) をTBAFでシリル脱保護した。シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 5 から 1 : 1) により精製後、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 , 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)カルバメートを無色の粘着性の泡状物として得た (0 . 6 1 g、1 0 0 %)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33-7.25(m, 5H), 5.97(d, J=7.2Hz, 1H), 4.66(d, J=11.6Hz, 1H), 4.38(d, J=11.6Hz, 1H), 4.36-4.33(m, 1H), 3.86(q, J=7.0Hz, 2H), 3.75-3.71(m, 2H), 3.60-3.56(m, 1H), 3.60-3.50(m, 1H), 2.53-2.49(m, 1H), 2.06-2.01(m, 1H), 1.90(t, J=6.7Hz, 1H), 1.52(s, 9H), 1.10(t, J=7.0Hz, 3H)。 <sup>20</sup>

#### 【 0 1 8 7 】

上記物質 (0 . 0 9 8 g、0 . 2 4 mmol) 、テトラブチルアンモニウムプロミド (TBA B) (5 . 3 mg、0 . 0 1 7 mmol) 、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - N - オキシリル (TEMPO) (2 . 6 mg、0 . 0 1 7 mmol) 、NaHCO<sub>3</sub> (0 . 1 2 g、1 . 2 mmol) のH<sub>2</sub>O / DCM (3 / 5 mL) 中混合物に、0 で、N - プロモスクシンイミド (NBS) (0 . 0 5 4 g、0 . 3 0 mmol) を加えた。混合物を約 1 2 で 3 0 分間攪拌し、DCM (2 × 1 0 mL) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 1 0 から 1 : 1) により残渣を精製して、tert - ブチル ((3aR, 5S, 6S, 7aR) - 6 - (ベンジルオキシ) - 5 - ホルミル - 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)カルバメートをオフホワイト色の泡状物として得た (0 . 0 7 5 g、7 5 %)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.61(s, 1H), 7.35-7.26(m, 5H), 6.00(d, J=7.2Hz, 1H), 4.67(d, J=11.6Hz, 1H), 4.49(d, J=11.6Hz, 1H), 4.40-4.37(m, 1H), 4.01-3.98(m, 2H), 3.85(q, J=7.0Hz, 2H), 2.62-2.59(m, 1H), 2.05-2.01(m, 1H), 1.52(s, 9H), 1.08(t, J=7.0Hz, 3H)。 <sup>30</sup>

#### 【 0 1 8 8 】

実施例 3 に対して記載されている手順を使用して、上記物質 (0 . 0 6 5 g、0 . 1 5 mmol) をMeMgBrで処理した。シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 1 0 から 2 : 3) により精製後、<sup>1</sup>H NMRに基づくジアステレオマーの比率 1 : 1 . 3 を有する、tert - ブチル ((3aR, 5R, 6S, 7aR) - 6 - (ベンジルオキシ) - 5 - ((R & S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 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泡状物として得た (0 . 0 4 6 g、7 0 %)。 <sup>40</sup>

#### 【 0 1 8 9 】

実施例 3 に対して記載されている手順を使用して、上記物質 (0 . 1 7 0 g、0 . 3 8 mmol) をTBAFでシリル脱保護した。シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 5 から 1 : 1) により精製後、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 , 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)カルバメートを無色の粘着性の油として得た (0 . 1 6 5 g、6 4 %)。 <sup>50</sup>

9 mmol) を B C l<sub>3</sub> で脱保護した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM、1 : 14 中、1.0M の NH<sub>3</sub>) による精製後、表題化合物の混合物を白色の固体として得た (0.084 g, 88%)。次いで混合物を、Agilent 1200 Prep-HPLC (カラム、C18、19 × 50 mm、5 μm; 移動相、水と 0.03% NH<sub>4</sub>OH、および CH<sub>3</sub>CN (10% から 70%, 8 分間); 検出器、220 nm) 上で分離して、(3aR, 5R, 6S, 7aR)-2-(エチルアミノ)-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3, 2-d] チアゾール-6-オール (26 mg) を白色の固体として得た;<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 6.20(d, J=6.3 Hz, 1H), 4.33-4.28(m, 1H), 3.93-3.85(m, 2H), 3.40(dd, J=3.9, 7.8 Hz, 1H), 3.33-3.20(m, 2H), 2.14-2.04(m, 2H), 1.20(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.17(t, J=7.2 Hz, 3H); MS、(ES、m/z) [M + H]<sup>+</sup> 247.0。(3aR, 5R, 6S, 7aR)-2-(エチルアミノ)-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3, 2-d] チアゾール-6-オール (22 mg) もまた白色の固体として単離した;<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 6.20(d, J=6.3 Hz, 1H), 4.33-4.31(m, 1H), 3.95-3.87(m, 2H), 3.33-3.32(m, 1H), 3.31-3.19(m, 2H), 2.12(t, J=4.8 Hz, 2H), 1.20(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.17(t, J=7.2 Hz, 3H); MS、(ES、m/z) [M + H]<sup>+</sup> 247.0。

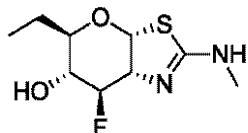
## 【0190】

(実施例 15)

(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-5-エチル-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

## 【0191】

## 【化24】



tert-ブチル ((3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-((R & S)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3, 2-d] チアゾール-2-イル) (メチル)カルバメート (0.560 g, 1.27 mmol) のジアステレオマー混合物を、実施例 1 に対して記載されているように得て、無水 DMF (20 mL) 中チオ-CDI (90% tech, 0.60 g, 3.3 mmol) を 95 度で 5 時間攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 3 から 1 : 1) により残渣を精製して、薄黄色の粘着性の油を得た。粘着性の油、Bu<sub>3</sub>SnH (0.873 g, 3.00 mmol) および ABCN (0.030 g, 0.12 mmol) の無水 THF (20 mL) 中混合物を 4 時間還流で攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 10 から 1 : 4) により残渣を精製して、tert-ブチル ((3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-5-エチル-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)カルバメートを無色の油として得た (0.28 g, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.35-7.27(m, 5H), 6.09(d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32-5.19(m, 1H), 4.79(d, J=11.5 Hz, 1H), 4.52(d, J=11.5 Hz, 1H), 4.50-4.46(m, 1H), 3.54-3.47(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.30-3.26(m, 1H), 1.76-1.70(m, 1H), 1.53(s, 9H), 1.45-1.37(m, 1H), 0.89(t, J=7.4 Hz, 3H)。

## 【0192】

10

20

30

40

50

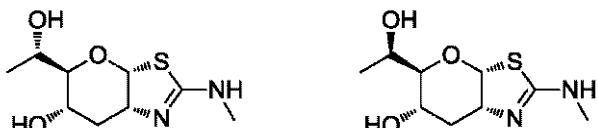
上記物質(0.280g、0.660mmol)およびPMB(0.30g、2.0mmol)の無水DCM(10mL)中溶液に、N<sub>2</sub>下、-78で、BCl<sub>3</sub>(DCM中1.0M、2.5mL、2.5mmol)を加えた。冷却浴の温度を0に温めながら、混合物を約3時間攪拌した。反応混合物を-78で冷却し、混合したMeOH/DCMでクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:15中1.0MのNH<sub>3</sub>)により残渣を精製して、(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-5-エチル-7-フルオロ-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(0.099g、64%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 10  
6.30(d, J=6.6Hz, 1H), 4.72(dt, J=4.9, 48.0Hz, 1H), 4.32-4.25(m, 1H), 3.57-3.49(m, 1H), 3.42(dt, J=2.8, 8.8Hz, 1H), 2.84(s, 3H), 1.89-1.82(m, 1H), 1.50-1.42(m, 1H), 0.94(t, J=7.4Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD)  
164.64(d, J=1.3Hz), 96.39(d, J=177.2Hz), 91.16(d, J=3.7Hz), 75.20(d, J=4.7Hz), 73.79(d, J=24.7Hz), 72.94(d, J=22.3Hz), 30.53, 26.30, 10.11; MS、(ES、m/z) [M+H]<sup>+</sup> 235.1

(実施例16)および(実施例17)

(3aR, 5R, 6S, 7aR)-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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-オールおよび(3aR, 5R, 6S, 7aR)-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-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 20

#### 【0193】

#### 【化25】



実施例20に対して記載されている手順を使用して、上記に記載されている物質、1-(3aR, 5R, 6S, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-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-5-イル)エタノール(0.180g、0.558mmol)をBCl<sub>3</sub>で脱保護した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:12中、1.0MのNH<sub>3</sub>)による精製後、(3aR, 5R, 6S, 7aR)-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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およびジアステレオマー混合物として得た(0.105g、81%)。 30

#### 【0194】

上記からのジアステレオマー混合物(95mg、0.41mmol)を、Prep-HPLCにより、以下の条件下：[(Agilent 1200)：カラム、X-Bridged<sup>®</sup> C18；移動相、水と0.05%のNH<sub>4</sub>OHおよびCH<sub>3</sub>CN中50mmol/LのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>CN 5%から20%まで、10分間)；検出器、220nm UV]で分離することによって、(3aR, 5R, 6S, 7aR)-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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(より速く溶出する異性体、33.8mg)を白色固体として得た。(ES、m/z)：[M+H]<sup>+</sup> 233.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, D<sub>2</sub>O) 6.12(d, J=6.6Hz, 1H), 4.34-4.39(m, 1H), 3.88-3.94(m, 1H), 3.77-3.85(m, 1H), 3.12-3.16(m, 1H), 2.76(s, 3H), 2.04-2.08(m, 2H), 1.12(d, J=6.6Hz, 3H). (3aR, 5R, 6S, 7aR)-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-2-(メチルアミノ)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ 40  
50

[3, 2-d]チアゾール-6-オール(よりゆっくり溶出する異性体、21.7mg)を白色固体として得た。(ES、m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 233.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, D<sub>2</sub>O) 6.15(d, J=6.6Hz, 1H), 4.36-4.40(m, 1H), 3.90-3.99(m, 2H), 3.35-3.39(m, 1H), 2.78(s, 3H), 2.01-2.09(m, 2H), 1.09(d, J=6.6Hz, 3H)。

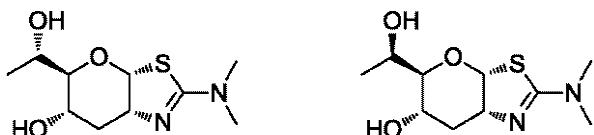
## 【0195】

(実施例18)および(実施例19)

(3aR, 5R, 6S, 7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オールおよび(3aR, 5R, 6S, 7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール

## 【0196】

## 【化26】



(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-カルボアルデヒド(1.04g)の無水THF(30mL)中溶液に、0で、MeMgBr溶液(1:3 THF/トルエン中1.4M、5.80mL、8.13mmol)を滴加した。次いで反応物を室温で20時間攪拌した。混合物をH<sub>2</sub>O(50mL)で希釈し、EtOAc(2×40mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、DCM中2%~5%の2MのNH<sub>3</sub> MeOH溶液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、残渣を精製することによって、1-(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)エタノール(0.840g、77%)を薄黄色の泡状物として得た。MS m/z 337.2(M+1、100%); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)は、これが約60:40の比率を有する2つのジアステレオマー混合物であることを示した。

## 【0197】

上記物質(0.260g、0.774mmol)のDCM(5mL)中溶液に、-78で、BCl<sub>3</sub>のDCM(1.0M、1.55mL、1.55mmol)中溶液を加えた。混合物を室温までゆっくりと温め、17時間攪拌した。反応物を-78に再び冷却し、MeOH-DCM(2mL)の1:1混合物を滴加することによって、反応をクエンチした。溶媒を蒸発させ、残渣をMeOHでさらに3回処理した。DCM中2%~5%の2MのNH<sub>3</sub> MeOH溶液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製することによって、(3aR, 5R, 6S, 7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-(1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール(0.086g、45%)を白色の固体として得た。MS m/z 247.1(M+1、100%); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)は、これが約60:40の比率を有する2つのジアステレオマーの混合物であることを示した。

## 【0198】

上記混合物(77.3mg)を、Prep-HPLCにより、以下の条件[(Agilent 1200 prep HPLC; カラム: Sun Fire Prep C18、19\*50mm 5um; 移動相: 水と0.03% NH<sub>4</sub>OHおよびCH<sub>3</sub>CN(5% CH<sub>3</sub>CNから35%まで、10分間; 検出器: UV 220nm)])]で分離することによって、(3aR, 5R, 6S, 7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-((S)-1-

10

20

30

40

50

ヒドロキシエチル) - 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 (より速く溶出する異性体) を白色の固体として ( 26 . 3 mg ) ; [ M + H ] <sup>+</sup> 247 . 1 ; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, D<sub>2</sub>O) 6.22(d, J=6.9Hz, 1H), 4.43-4.48(m, 1H), 3.93-3.97(m, 1H), 3.80-3.85(m, 1H), 3.16-3.20(m, 1H), 3.04(s, 6H), 2.05-2.12(m, 2H), 1.13(d, J=6.6Hz, 3H); および ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 a R ) - 2 - (ジメチルアミノ) - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 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 (よりゆっくりと溶出する異性体) を白色の固体として得た ( 18 mg ) 。 [ M + H ] <sup>+</sup> 247 . 1 ; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, D<sub>2</sub>O) 6.23(d, J=6.9Hz, 1H), 4.47-4.49(m, 1H), 3.95-4.05(m, 1H), 3.91-3.94(m, 1H), 3.38-3.41(m, 1H), 3.06(s, 6H), 1.97-2.12(m, 2H), 1.08(d, J=6.3Hz, 3H)。 10

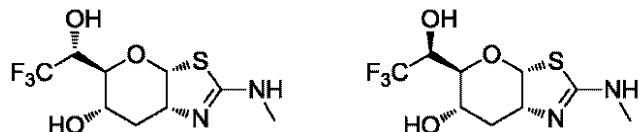
【 0 1 9 9 】

(実施例20)および(実施例21)

( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 a R ) - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( ( R ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 - オールおよび ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 a R ) - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( ( S ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 2 0 0 】

【化 2 7】



((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-6-((ベンゾイルオキシ)-2-((tert-ブトキカルボニル)(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, 9.21mmol)およびチオ-CDI(90%tech, 3.40g、19.1mmol)の無水DMF(30mL)中混合物を、95で4時間攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10から2:3)により残渣を精製して、(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薄黄色の固体として得た(5.60g, 93%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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=7.7Hz, 2H), 7.34(t, J=7.7Hz, 2H), 7.02(s, 1H), 6.38-6.37(m, 1H), 6.15(d, J=7.1Hz, 1H), 5.56(td, J=1.2, 9.2Hz, 1H), 4.70-4.67(m, 1H), 4.58(dd, J=3.2, 12.1Hz, 1H), 4.42(dd, J=5.1, 12.1Hz, 1H), 4.08-4.03(m, 1H), 3.43(s, 3H), 1.56(s, 9H)。

【 0 2 0 1 】

上記物質（5.60 g、8.58 mmol）、 $Bu_3SnH$ （5.84 g、17.0 mmol）およびABCN（0.15 g、0.60 mmol）の混合無水トルエン/THF（50/50 mL）中混合物を、90°で16時間攪拌した。冷却後、溶媒を減圧下で除去し、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン、1:10から1:2）により残渣を精製して、((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 , 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として得た ( 3 . 2 0 g、 7 1 % )。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.03-7.98(m, 4H), 7.58-7.49(m, 2H), 7.44-7.40(m, 4H), 6.08(d, J=7.3Hz, 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)。

#### 【 0 2 0 2 】

上記物質 ( 3 . 2 0 g、 6 . 0 8 mmol ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 8 4 0 g、 6 . 0 8 mmol ) の無水 MeOH ( 4 0 mL ) 中混合物を、 室温で 3 時間攪拌した。ドライアイスを加え、 溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上で、 フラッシュカラムクロマトグラフィー ( MeOH / DCM、 1 : 5 0 から 1 : 2 0 ) により残渣を精製して、 t e r t - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 a R ) - 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 ( 1 . 8 2 g、 9 4 % )。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.91(d, J=6.9Hz, 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=10.7Hz, 1H), 2.17-2.11(m, 1H), 1.84(t, J=6.3Hz, 1H), 1.54(s, 9H)。

#### 【 0 2 0 3 】

上記物質 ( 1 . 8 2 g、 5 . 7 2 mmol ) およびイミダゾール ( 1 . 1 7 g、 1 7 . 2 mmol ) の無水 DMF ( 3 0 mL ) 中溶液に、 0 で、 T B D M S C l ( 0 . 9 5 2 g、 6 . 3 2 mmol ) を加えた。混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、 E t<sub>2</sub>O ( 1 0 0 mL ) およびブライン ( 1 0 0 mL ) で希釈した。有機層を採取し、 水層を E t<sub>2</sub>O ( 5 0 mL ) で抽出した。合わせた抽出物を H<sub>2</sub>O ( 5 0 mL ) で洗浄し、 無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、 溶媒を減圧下で蒸発させ、 シリカゲル上で、 自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 1 0 から 1 : 2 ) により残渣を精製して、 t e r t - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 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 ) - 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 ) カルバメートを無色の粘着性の油として得た ( 2 . 3 0 g、 9 3 % )。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.92(d, J=6.8Hz, 1H), 4.31-4.28(m, 1H), 3.92-3.90(m, 1H), 3.73(d, J=4.6Hz, 2H), 3.35-3.31(m, 1H), 3.33(s, 3H), 2.41(d, J=9.4Hz, 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)。

#### 【 0 2 0 4 】

上記物質 ( 2 . 7 8 g、 6 . 4 5 mmol ) および B u<sub>4</sub>N I ( 0 . 2 3 8 g、 0 . 6 4 5 mmol ) の無水 DMF ( 2 5 mL ) 中溶液に、 0 で、 NaH ( 鉛油中 6 0 %、 0 . 3 3 5 g、 8 . 3 8 mmol ) を加えた。NaH の添加後、 反応混合物に B n B r ( 1 . 9 3 g、 1 1 . 3 mmol ) を加えた。混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、 E t<sub>2</sub>O ( 1 0 0 mL ) および飽和した NH<sub>4</sub>C l ( 1 0 0 mL ) で希釈した。有機層を採取し、 水層を E t<sub>2</sub>O ( 2 × 4 0 mL ) で抽出した。合わせた抽出物をブライン ( 8 0 mL ) で洗浄し、 無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、 溶媒を減圧下で蒸発させ、 シリカゲル上で、 自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 1 0 から 1 : 4 ) により残渣を精製して、 t e r t - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 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 ) - 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 ) カルバメートを無色の粘着性の油として得た ( 2 . 7 6 g、 8 2 % )。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.27(m, 5H), 6.02(d, J=7.1Hz, 1H), 4.67(d, J=11.6Hz, 1H), 4.40(d, J=11.6Hz, 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)。

#### 【 0 2 0 5 】

上記物質(2.7g、5.2mmol)のTHF(20mL)中溶液に、0で、TBAF(THF中1.0M、12.0mL、12.0mmol)を加えた。添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAc(40mL)およびブライン(80mL)で希釈した。有機層を採取し、水層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:5から1:1)により残渣を精製して、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として得た(2.0g、94%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.27(m, 5H), 6.01(d, J=7.2Hz, 1H), 4.69(d, J=11.6Hz, 1H), 4.40(d, J=11.6Hz, 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=6.3Hz, 1H), 1.53(s, 9H)。

## 【0206】

上記物質(0.663g、1.62mmol)のDCM(20mL)中溶液に、0で、DMP(1.17g、2.76mmol)を加えた。室温で1.5時間攪拌後、反応混合物をEt<sub>2</sub>O(30mL)で希釈し、次いで濃縮乾燥させた。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(2g)と共にNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(30mL)を加え、混合物をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10から2:3)により残渣を精製して、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として得た(0.57g、86%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.63(s, 1H), 7.36-7.27(m, 5H), 6.04(d, J=7.2Hz, 1H), 4.69(d, J=11.5Hz, 1H), 4.50(d, J=11.5Hz, 1H), 4.43-4.39(m, 1H), 4.07(d, J=8.0Hz), 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)。

## 【0207】

上記物質(0.17g、0.42mmol)およびTMSCF<sub>3</sub>(0.12g、0.84mmol)の無水THF(6mL)中溶液に、TBAF(THF中1.0M、0.020mL、0.020mmol)を加えた。添加後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。別のバッチのTBAF(THF中1.0M、0.60mL、0.60mmol)を加え、混合物を、室温でもう16時間攪拌した。次いで反応液をEtOAc(20mL)およびブライン(30mL)で希釈した。有機層を採取し、水層をEtOAc(20mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:4から1:1)により、残渣を精製し、分離して、淡黄色の油として、tert-ブチル((3aR,5R,6S,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-2-イル)(メチル)カルバメートを得た(0.060g、30%)<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33-7.27(m, 5H), 6.01(d, J=7.4Hz, 1H), 4.69(d, J=11.0Hz, 1H), 4.43-4.35(m, 2H), 4.08-3.99(m, 2H), 3.75(dd, J=5.6, 7.9Hz, 1H), 3.26(s, 3H), 2.63-2.57(m, 1H), 2.09-2.03(m, 1H), 1.52(s, 9H). tert-ブチル((3aR,5R,6S,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-2-イル)(メチル)カルバメート(0.052g、26%)もまた薄黄色の油として単離した;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.27(m, 5H), 6.05(d, J=7.2Hz, 1H),

4.79(d,  $J=11.5\text{Hz}$ , 1H), 4.41(d,  $J=11.5\text{Hz}$ , 1H), 4.35-4.31(m, 1H), 4.03-3.98(m, 1H), 3.93-3.89(m, 1H), 3.77(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 3.29(s, 3H), 2.45-2.39(m, 1H), 2.15-2.09(m, 1H), 1.52(s, 9H)。

### 【0208】

無水DCM(5mL)中のtert-ブチル(((3aR,5R,6S,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-2-イル)(メチル)カルバメート(0.052g、0.11mmol)およびPMB(0.10g、0.67mmol)に、N<sub>2</sub>下、-78で、BCl<sub>3</sub>(DCM中1.0M、0.60mL、0.60mmol)を加えた。冷却浴の温度を0に温めながら、混合物を約3時間攪拌した。反応混合物を-78に冷却し、混合したMeOH/DCMでクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:12中1.0MのNH<sub>3</sub>)により残渣を精製して、(3aR,5S,6S,7aR)-2-(メチルアミノ)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オールを白色の固体として得た(0.023g、74%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.21(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.29-4.24(m, 1H), 4.21-4.15(m, 1H), 4.01-3.96(m, 1H), 3.70(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 2.83(s, 3H), 2.22-2.16(m, 1H), 2.08-2.01(m, 1H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 163.69, 126.47(q,  $J=281.2\text{Hz}$ ), 91.73, 73.5(br.), 69.62(q,  $J=30.1\text{Hz}$ ), 69.34, 64.60, 35.16, 30.60; MS、(ES、m/z) [M+H]<sup>+</sup> 287.1。

### 【0209】

無水DCM(4mL)中のtert-ブチル(((3aR,5R,6S,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-2-イル)(メチル)カルバメート(0.060g、0.13mmol)およびPMB(0.10g、0.67mmol)に、N<sub>2</sub>下、-78で、BCl<sub>3</sub>(DCM中1.0M、0.60mL、0.60mmol)を加えた。冷却浴の温度を0に温めながら、混合物を約3時間攪拌した。反応混合物を-78で冷却し、混合したMeOH/DCMでクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:12中、1.0MのNH<sub>3</sub>)により残渣を精製して、(3aR,5S,6S,7aR)-2-(メチルアミノ)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オールを白色の固体として得た(0.030g、82%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.15(d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.38-4.34(m, 1H), 4.11-4.07(m, 1H), 4.05-3.98(m, 1H), 3.68(dd,  $J=5.6, 7.1\text{Hz}$ ), 2.84(s, 3H), 2.20-2.09(m, 2H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 163.99, 126.24(q,  $J=280.7\text{Hz}$ ), 91.08, 75.0(br.), 72.12(q,  $J=29.7\text{Hz}$ ), 70.17, 67.00, 33.65, 30.80; MS、(ES、m/z) [M+H]<sup>+</sup> 287.1。

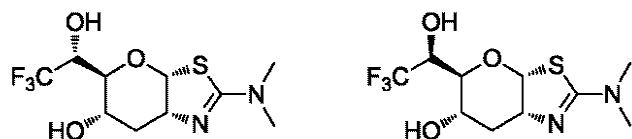
### 【0210】

(実施例22)および(実施例23)

(3aR,5S,6S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オールおよび(3aR,5S,6S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール

### 【0211】

## 【化28】



(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-カルボアルデヒド(0.650g)の無水THF(15mL)中溶液に、室温でTMSCF<sub>3</sub>(0.750mL, 5.08mmol)、続いてTBAF(THF中1.0M, 0.10mL, 0.10mmol)であった。反応物を室温で2時間攪拌した。TBAF(THF中1.0M)をもう2.50mL加え、混合物を室温で18時間攪拌した。溶液を飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(30mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、DCM中の1%~3%の2MのNH<sub>3</sub>MeOH溶液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製して、1-(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)-2, 2, 2-トリフルオロエタノール(0.274g、35%)を薄黄色の泡状物として得た。MS m/z 391.1(M+1, 100%)。2つのジアステレオマーの推定比率は、その<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)スペクトルに基づき70:30であった。

## 【0212】

上記物質(0.260g、0.774mmol)のDCM(5mL)中溶液に、-78で、BCl<sub>3</sub>のDCM(1.0M, 1.34mL, 1.34mmol)中溶液を加えた。混合物を室温までゆっくりと温め、17時間攪拌した。反応物を-78に再び冷却し、MeOH-DCM(2mL)の1:1混合物を滴加することによって、反応をクエンチした。溶媒を蒸発させ、残渣をMeOHでもう3回処理した。DCM中2%~5%の2MのNH<sub>3</sub>MeOH溶液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製して、(3aR, 5S, 6S, 7aR)-2-(ジメチルアミノ)-5-(2, 2, 2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール(0.044g、22%)を薄黄色の泡状物として得た。MS m/z 301.1(M+1, 100%)。その<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)スペクトルに基づく、2つのジアステレオマーの推定比率は70:30であった。

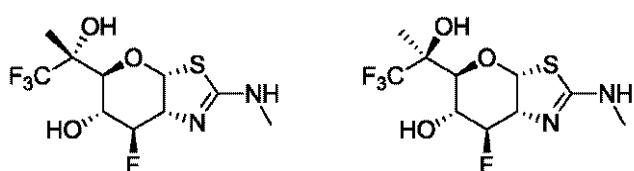
## 【0213】

(実施例24)および(実施例25)

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-(R)-1, 1, 1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オールおよび(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-(S)-1, 1, 1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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

## 【0214】

## 【化29】



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 , 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 ( 0 . 9 3 0 g 、 2 . 1 9 m mol ) の無水 THF ( 1 5 mL ) 中溶液に、 N<sub>2</sub> 下、 0 度、 MeMgBr ( THF / トルエン中 1 . 4 M 、 3 . 0 mL 、 5 . 2 mmol ) を加えた。添加後、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 3 0 mL ) でクエンチし、次いで EtOAc ( 3 × 3 0 mL ) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を DCM ( 4 0 mL ) 中に溶解し、 Boc<sub>2</sub>O ( 2 . 0 g 、 9 . 2 mmol ) を加えた。混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。濃縮後、シリカゲル上で、自動フラッショカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / ヘキサン、 1 : 10 から 1 : 2 ) により残渣を精製して、 tert - プチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 ) カルバメートをオフホワイト色の泡状物として得た ( 0 . 7 6 7 g 、 8 0 % )。これは、 2 つのジアステレオマーを含有した。

## 【 0 2 1 5 】

実施例 2 9 に対して記載されている手順を使用して、上記物質 ( 0 . 7 6 7 g 、 1 . 7 4 mmol ) を DMP で酸化した。シリカゲル上で、自動フラッショカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / ヘキサン、 1 : 10 から 1 : 2 ) により精製後、 tert - プチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 5 - アセチル - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 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 ) カルバメートを白色の泡状物として得た ( 0 . 3 9 g 、 5 1 % )。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.27 (m, 5H), 6.14 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.37-5.25 (m, 1H), 4.76 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.65 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

## 【 0 2 1 6 】

実施例 2 9 に対して記載されているように、上記物質 ( 0 . 3 7 5 g 、 0 . 8 5 6 mmol ) を TMSCF<sub>3</sub> 添加の対象とした。生成混合物を精製し、シリカゲル上で、自動フラッショカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / ヘキサン、 1 : 2 0 から 1 : 4 ) により分離して、 tert - プチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ( ( S ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメートを白色の泡状物として得た ( 0 . 1 3 g 、 3 0 % ) ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.29 (m, 5H), 6.18 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.55-5.44 (m, 1H), 4.84 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.49 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.63 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.32 (s, 3H). tert - プチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメート ( 0 . 2 0 g 、 4 6 % ) もまた白色の泡状物として単離した; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.30 (m, 5H), 6.15 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.57-5.46 (m, 1H), 4.83 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.52 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.64 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.34 (s, 3H)。

## 【 0 2 1 7 】

実施例 2 0 に対して記載されている手順を使用して、上記物質、 tert - プチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ( ( S ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - 2 - イル ) ( メチル )

10

20

30

40

50

) カルバメート(0.130g、0.256mmol)をBCl<sub>3</sub>で脱保護した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:15中1.0MのNH<sub>3</sub>)により精製後、(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オールを白色の固体として得た(0.073g、90%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.32(d, J=6.8Hz, 1H), 5.04-4.91(m, 1H), 4.55-4.50(m, 1H), 4.20-4.13(m, 1H), 3.61(d, J=8.5Hz, 1H), 2.86(s, 3H), 1.36(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 164.36(d, J=2.5Hz), 127.43(q, J=285.3Hz), 93.67(d, J=177.4Hz), 89.21, 75.77(q, J=27.0Hz), 74.71(d, J=1.4Hz), 73.70(d, J=26.7Hz), 68.14(d, J=25.0Hz), 30.90, 18.90(q, J=2.1Hz); MS、(ES、m/z) [M + H]<sup>+</sup> 318.1。

## 【0218】

実施例20に対して記載されている手順を使用して、上記物質、tert-ブチル((3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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(0.200g、0.394mmol)をBCl<sub>3</sub>で脱保護した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:15中1.0MのNH<sub>3</sub>)により精製後、(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-2-イルを白色の固体として得た(0.114g、91%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.29(d, J=6.8Hz, 1H), 5.05-4.93(m, 1H), 4.55-4.51(m, 1H), 4.15-4.08(m, 1H), 3.73(d, J=8.6Hz, 1H), 2.85(s, 3H), 1.34(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 164.35(d, J=2.7Hz), 127.35(q, J=284.3Hz), 93.14(d, J=175.8Hz), 89.65, 75.73(q, J=27.3Hz), 73.40(d, J=27.2Hz), 72.90, 68.88(d, J=25.6Hz), 30.85, 16.75(q, J=1.3Hz); MS、(ES、m/z) [M + H]<sup>+</sup> 318.1。

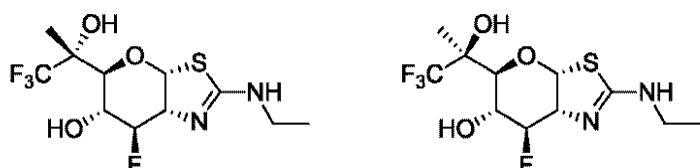
## 【0219】

(実施例26)および(実施例27)

(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オールおよび(3aR, 5S, 6R, 7R, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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

## 【0220】

## 【化30】



実施例24に対して記載されているように、アルデヒド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)(エチル)カルバメート(0.42g、0.96mmol)を、MeMgBr添加の対象とした。シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘ

キサン、1：1.0から2：3)により精製後、tert-ブチル((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-2-イル)(エチル)カルバメートを白色の泡状物として得た(0.30g、69%)。これは、2つのジアステレオマーを含有した。

### 【0221】

実施例29に対して記載されている手順を使用して、上記物質(0.30g、0.66mmol)をDMPで酸化した。シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー((EtOAc/ヘキサン、1：1.0から1：2)により精製後、tert-ブチル((3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-アセチル-6-(ベンジルオキシ)-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)(エチル)カルバメートを透明な油として得た(0.20g、67%)。  
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.27(m, 5H), 6.14(d, J=7.2Hz, 1H), 5.43-5.32(m, 1H), 4.77(d, J=11.1Hz, 1H), 4.65(d, J=11.1Hz, 1H), 4.60-4.55(m, 1H), 4.07-4.00(m, 1H), 3.92-3.85(m, 2H), 3.84(d, J=8.3Hz, 1H), 2.19(s, 3H), 1.53(s, 9H), 1.08(t, J=7.0Hz, 3H)。

### 【0222】

実施例29に対して記載されているように、上記物質(0.200g、0.442mmol)をTMSCF<sub>3</sub>添加の対象とした。生成混合物を精製し、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1：2.0から1：4)で分離して、tert-ブチル((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-((S)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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泡状物として得た(0.057g、25%)；<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.28(m, 5H), 6.13(d, J=7.4Hz, 1H), 5.45-5.33(m, 1H), 4.77(d, J=10.9Hz, 1H), 4.62-4.58(m, 1H), 4.52(d, J=10.9Hz, 1H), 4.05-3.98(m, 1H), 3.86-3.81(m, 2H), 3.58(d, J=8.7Hz, 1H), 3.20(s, 1H), 1.53(s, 9H), 1.32(s, 3H), 1.05(t, J=7.0Hz, 3H). tert-ブチル((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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(0.10g、43%)もまた白色の泡状物として単離した；<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.29(m, 5H), 6.09(d, J=7.4Hz, 1H), 5.46-5.34(m, 1H), 4.78(d, J=10.9Hz, 1H), 4.62-4.57(m, 1H), 4.53(d, J=10.9Hz, 1H), 4.06-3.99(m, 1H), 3.91-3.79(m, 2H), 3.57(d, J=8.9Hz, 1H), 3.15(s, 1H), 1.53(s, 9H), 1.34(s, 3H), 1.06(t, J=7.0Hz, 3H)。

### 【0223】

実施例20に対して記載されている手順を使用して、上記物質、tert-ブチル((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-((S)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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(0.057g、0.11mmol)をBCl<sub>3</sub>で脱保護した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1：1.7中1.0MのNH<sub>3</sub>)により精製後、(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オールを白色の固体として得た(0.031g、85%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.30(d, J=6.8Hz, 1H), 5.03-4.90(m, 1H), 4.54-4.49(m, 1H), 4.20-4.13(m, 1H), 3.61(d, J=8.5Hz, 1H), 3.30-3.22(m, 2H), 1.36(s, 3H), 1.17(t, J=7.2Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 163.48(d, J=1.7Hz), 127.50

48(q, J=285.5Hz), 93.70(d, J=177.4Hz), 88.94, 75.79(q, J=27.0Hz), 74.76(d, J=1.4Hz), 73.79(d, J=26.7Hz), 68.15(d, J=25.1Hz), 40.02, 18.92(q, J=2.2Hz), 14.95; MS、(ES、m/z) [M+H]<sup>+</sup> 333.1。

## 【0224】

実施例20に対して記載されている手順を使用して、上記物質、tert-ブチル(((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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(0.100g、0.191mmol)をBC1<sub>3</sub>で脱保護した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:17中1.0MのNH<sub>3</sub>)により精製後、(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オールを白色の固体として得た(0.053g、84%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.26(d, J=6.8Hz, 1H), 5.04-4.92(m, 1H), 4.54-4.50(m, 1H), 4.15-4.07(m, 1H), 3.73(d, J=8.6Hz, 1H), 3.34-3.21(m, 2H), 1.33(s, 3H), 1.17(t, J=7.2Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 163.47(d, J=2.2Hz), 127.40(q, J=284.2Hz), 93.11(d, J=175.6Hz), 89.36, 75.75(q, J=27.3Hz), 73.50(d, J=27.2Hz), 72.90, 68.94(d, J=25.7Hz), 39.95, 16.72(q, J=1.5Hz), 14.98; MS、(ES、m/z) [M+H]<sup>+</sup> 333.1。

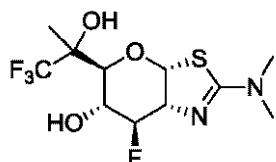
## 【0225】

(実施例28)

(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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

## 【0226】

## 【化31】



DMSO(0.275g、3.50mmol)の無水DCM(5mL)中溶液に、N<sub>2</sub>下、-78で塩化オキサリル(0.422g、3.32mmol)を滴加した。混合物を約-30で30分間攪拌し、再び-78に冷却した。(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-5-イル)メタノール(0.465g、1.37mmol)の無水DCM(5mL)中溶液を加えた。約-30で2時間攪拌後、反応混合物を-78に冷却し戻し、Et<sub>3</sub>N(0.624g、6.18mmol)を加えた。混合物を約-30でもう30分間攪拌し、次いでH<sub>2</sub>O(20mL)でクエンチした。有機層を採取し、水層をDCM(2×10mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させることによって、粗製のアルデヒドを得た。ヘキサン中30%から60% EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーでこれを精製することによって、(3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-5-カルボアルデヒド(0.190g、41%)を薄黄色の泡状物として得た。MS m/z 339.1(M+1、100%)。

## 【0227】

10

20

30

40

50

上記アルデヒド(0.170g、0.503mmol)の無水THF(5mL)中溶液に、0で、MeMgBr(1:3THF/トルエン中1.4M、0.90mL、1.26mmol)溶液を滴加した。次いで反応物を室温で2時間攪拌した。混合物をH<sub>2</sub>O(10mL)で希釈し、EtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、DCM中の1%~2%の2MのNH<sub>3</sub> MeOH溶液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製することによって、1-(3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-5-イル)エタノール(0.115g、65%)を薄黄色の泡状物として得た。MS m/z 355.2 (M+1、100%) ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)は、これが約4:1の比率を有する2つのジアステレオマーの混合物であることを示した。 10

## 【0228】

上記物質(0.110g、0.311mmol)の乾燥DCM(3mL)中溶液に、0で、DMP(0.198g、0.467mmol)を加えた。次いで混合物を室温で4時間攪拌した。反応物を飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(10mL)および1MのNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(3mL)で希釈し、DCM(2×10mL)で抽出した。抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、溶媒を蒸発させることによって、粗生成物を得た。シリカゲル上で、1:1ヘキサン-EtOAc中1%のNH<sub>4</sub>OHで溶出するカラムクロマトグラフィーでこれを精製することによって、1-(3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-5-イル)エタノン(0.0786g、72%)を白色の泡状物として得た。この物質を、次のステップにおいてさらなる精製なしでそのまま使用した。MS m/z 353.1 (M+1、100%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.28-7.38(m, 2H), 6.32(d, J=6.7Hz, 1H), 5.29(d, J=44.3Hz, 1H), 4.81(d, J=11.3Hz, 1H), 4.66(m, 1H), 4.64(d, J=11.3Hz, 1H), 3.95-4.03(m, 2H), 3.01(s, 6H), 2.16(s, 3H)。 20

## 【0229】

上記物質(0.074g、0.21mmol)の無水THF(4mL)中溶液に、室温で、TMS-CF<sub>3</sub>(0.075g、0.53mmol)、続いてTBAF(THF中1.0M、0.03mL、0.03mmol)であった。反応物を室温で2時間攪拌した。TBAF(THF中1.0M)をもう0.24mL加え、混合物を室温で5時間攪拌した。溶液を飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(10mL)で希釈し、EtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、ヘキサン中30%のEtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで残渣を精製することによって、2-(3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-5-イル)-1,1,1-トリフルオロブロパン-2-オール(0.055g、62%)を薄黄色のシロップとして得た。MS m/z 423.1 (M+1、100%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)スペクトルは、これが約56:44の比率を有する2つのジアステレオマー混合物であることを示した。 30 40

## 【0230】

上記物質(0.055g、0.13mmol)のDCM(2mL)中溶液に、-78で、BCl<sub>3</sub>のDCM(1.0M、0.16mL、0.16mmol)中溶液を加えた。混合物を室温までゆっくりと温め、5時間攪拌した。反応物を再び-78に冷却し、MeOH-DCM(1mL)の1:1混合物を滴加することによって、反応をクエンチした。溶媒を蒸発させ、残渣をMeOHでもう3回処理した。ヘキサン中30%~100%のEtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製することによって、(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオ 50

□ - 5 - ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - オール ( 0 . 0 3 4 4 g 、 8 0 % ) を白色の固体として得た。MS m / z 3 3 3 . 1 ( M + 1 、 1 0 0 % ) ; <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 MHz, MeOD ) スペクトルは、これが約 5 6 : 4 4 の比率を有する 2 つのジアステレオマー混合物であることを示した。

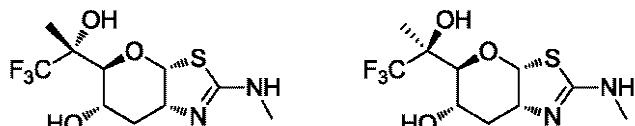
## 【 0 2 3 1 】

( 実施例 2 9 ) および ( 実施例 3 0 )

( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 a R ) - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - オールおよび ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 a R ) - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( ( S ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - オール

## 【 0 2 3 2 】

## 【 化 3 2 】



10

20

t e r t - プチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ホルミル - 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 ( 0 . 9 2 0 g 、 2 . 2 6 mmol ) の無水 THF ( 2 0 mL ) 中溶液に、 1 5 度、 MeMgBr ( THF / トルエン中 1 . 4 M 、 4 . 1 mL 、 5 . 7 mmol ) の溶液を滴加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 3 0 mL ) でクエンチした。混合物を EtOAc ( 2 × 3 0 mL ) で抽出し、合わせた抽出物を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( MeOH / DCM 、 0 : 4 から 1 : 4 ) により残渣を精製して、 t e r t - プチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 ( 0 . 3 5 0 g 、 3 7 % ) を白色の泡状物として得た；この物質に対する <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) は、これが 1 : 2 の比率を有する 2 つのジアステレオマーを含有することを示した。脱保護した副生物 1 - ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 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 - 5 - イル ) エタノール ( 0 . 3 0 0 g 、 4 1 % ) もまた白色の固体として単離した；この物質に対する <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) は、これが 1 : 1 . 4 の比率を有する 2 つのジアステレオマーを含有することを示した。

30

## 【 0 2 3 3 】

40

t e r t - プチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 ( 0 . 4 0 6 g 、 0 . 9 6 1 mmol ) の乾燥 DCM ( 2 0 mL ) 中溶液に、 DMP ( 0 . 6 1 5 g 、 1 . 4 5 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を、 NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 2 0 mL ) および 1 M の Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 ( 5 mL ) で希釈し、 EtOAc ( 2 × 2 0 mL ) で抽出した。合わせた抽出物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / ヘキサン、 1 : 4 から 2 : 3 ) により残渣を精製して、 t e r t - プチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 a R ) - 5 - アセチル - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 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 - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメート ( 0 . 3 2 g ) を得た。これは不純であり、次のステップでさらなる精製なしで使用した。

#### 【 0 2 3 4 】

上記物質および T M S C F<sub>3</sub> ( 0 . 2 5 1 g 、 1 . 7 7 m m o l ) の無水 T H F ( 1 5 m L ) 中溶液に T B A F ( T H F 中 1 . 0 M 、 0 . 0 3 0 m L 、 0 . 0 3 0 m m o l ) を加えた。添加後、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。別のバッヂの T B A F ( T H F 中 1 . 0 M 、 1 . 2 m L 、 1 . 2 m m o l ) を加え、混合物を室温でもう 3 時間攪拌した。次いで反応液を E t O A c ( 2 0 m L ) およびブライン ( 3 0 m L ) で希釈した。有機層を採取し、水層を E t O A c ( 2 0 m L ) で抽出した。合わせた抽出物を無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を精製し、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 4 から 1 : 1 ) により分離して、 t e r t - ブチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( ( S ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメートを淡黄色の油として得た ( 2 ステップにわたり、 0 . 1 1 g 、 2 3 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.35-7.27 ( m , 5H ), 6.06 ( d , J=7.7Hz , 1H ), 4.70 ( d , J=10.8Hz , 1H ), 4.46-4.42 ( m , 1H ), 4.32 ( d , J=10.8Hz , 1H ), 4.08-4.05 ( m , 1H ), 3.67 ( d , J=7.8Hz , 1H ), 3.26 ( s , 3H ), 2.70-2.66 ( m , 1H ), 1.98-1.92 ( m , 1H ), 1.52 ( s , 9H ), 1.31 ( s , 3H ). t e r t - ブチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメートもまた淡黄色の油として単離した ( 2 ステップにわたり、 0 . 1 6 g 、 3 4 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.34-7.27 ( m , 5H ), 6.05 ( d , J=7.6Hz , 1H ), 4.71 ( d , J=10.8Hz , 1H ), 4.45-4.42 ( m , 1H ), 4.35 ( d , J=10.8Hz , 1H ), 4.08-4.05 ( m , 1H ), 3.69 ( d , J=8.0Hz , 1H ), 3.27 ( s , 3H ), 2.71-2.67 ( m , 1H ), 2.03-1.98 ( m , 1H ), 1.53 ( s , 9H ), 1.32 ( s , 3H )。

#### 【 0 2 3 5 】

実施例 2 0 に対して記載されているように、保護した物質、 t e r t - ブチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( ( S ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメート ( 0 . 1 0 5 g 、 0 . 2 1 4 m m o l ) を、 B C l<sub>3</sub> を使用して脱保護した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( MeOH / D C M 、 1 : 1 2 中、 1 . 0 M の N H<sub>3</sub> ) により精製後、 ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 a R ) - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( ( S ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - オールを白色の固体として得た ( 0 . 0 5 1 g 、 7 9 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 6.18 ( d , J=6.8Hz , 1H ), 4.46-4.42 ( m , 1H ), 4.20-4.17 ( m , 1H ), 3.53 ( d , J=7.2Hz , 1H ), 2.85 ( s , 3H ), 2.32-2.27 ( m , 1H ), 2.09-2.02 ( m , 1H ), 1.33 ( s , 3H ); <sup>13</sup>C NMR ( 100MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 164.34, 127.46 ( q , J=285.3Hz ), 91.10, 77.04, 75.83 ( q , J=26.9Hz ), 70.56, 66.52, 33.66, 30.94, 18.67 ( q , J=2.2Hz ); M S 、 ( E S 、 m / z ) [ M + H ]<sup>+</sup> 3 0 1 . 1 。

#### 【 0 2 3 6 】

実施例 2 0 に対して記載されているように、保護した物質、 t e r t - ブチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメート ( 0 . 1 6 0 g 、 0 . 3 2 6 m m o l ) を、 B C l<sub>3</sub> を使用して脱保護した。シリカゲル上で、フラ

ツシュカラムクロマトグラフィー(メオル/DCM、1:12中、1.0MのNH<sub>3</sub>)により精製後、(3aR,5S,6S,7aR)-2-(メチルアミノ)-5-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オールを白色の固体として得た(0.072g、73%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.18(d, J=6.8Hz, 1H), 4.44-4.41(m, 1H), 4.19-4.15(m, 1H), 3.67(d, J=7.4Hz, 1H), 2.85(s, 3H), 2.29-2.24(m, 1H), 2.09-2.03(m, 1H), 1.31(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.14, 127.51(q, J=284.3Hz), 91.42, 75.71(q, J=27.0Hz), 75.53, 70.18, 66.58, 33.47, 30.89, 16.96(q, J=1.5Hz); MS、(ES, m/z) [M+H]<sup>+</sup> 301.1。

10

## 【0237】

上記に概要が述べられているスキームおよび実施例と類似の手順に従い、以下の実施例を合成した。

## 【0238】

【表3】

表3

実施例	構造	名称
31		(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-(アゼチジン-1-イル)-7-フ ルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テト ラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール
32		(3aR,5S,6R,7R,7aR)-2-(アゼチジン-1-イル)-7-フ ルオロ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエ チル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チ アゾール-6-オール

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6.36(d, J=7.5Hz, 1H), 4.80(td, J=3.3, 34.8Hz, 1H), 4.43-4.37(m, 1H), 3.97(t, J=5.7Hz, 4H), 3.94-3.85(m, 2H), 3.31-3.25(m, 1H), 2.32-2.24(m, 2H), 1.17(d, J=6.0Hz, 3H);(ES, m/z) [M+H]<sup>+</sup> 277.0.

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6.34(d, J=5.1Hz, 1H), 4.86(td, J=3.3, 38.4Hz, 1H), 4.44-4.38(m, 1H), 4.34-4.28(m, 1H), 4.08-4.02(m, 1H), 3.98(t, J=6.0Hz, 4H), 3.76(d, J=6.9Hz, 1H), 2.33-2.25(m, 2H);(ES, m/z) [M+H]<sup>+</sup> 331.0.

20

## (実施例33)

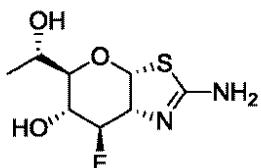
(3aR,5R,6R,7R,7aR)-2-アミノ-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール

## 【0239】

30

40

## 【化33】



(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-6-(アセトキシメチル)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-2, 4, 5-トリイルトリアセテート塩酸塩(14.0 g, 36.5 mmol)のMeCN(160 mL)中懸濁液に、DIPSEA(5.16 g, 40.0 mmol)およびアリルイソチオシアネート(7.92 g, 79.9 mmol)を加えた。混合物を80℃で3時間攪拌後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:2から2:1)により残渣を精製して、白色の泡状物を得た(16.7 g)。この白色の泡状物をDCM(120 mL)中に溶解し、TFA(8.5 mL)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をDCM(60 mL)で希釈し、飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(60 mL)で洗浄した。有機層を採取し、水層をDCMで1回(40 mL)抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を蒸発させることによって、減圧下で乾燥させた。残渣をDCM(160 mL)中に溶解し、Boc<sub>2</sub>O(21.8 g, 100 mmol)ならびにDIPSEA(3.0 mL)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。次いで溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10から2:3)により残渣を精製して、白色の泡状物を得た。白色の泡状物を乾燥MeOH(150 mL)中に溶解し、この中にNH<sub>3</sub>(g)を5分間バーリングした。室温で3時間攪拌後、混合物を濃縮し、残渣をMeOH/EtOAcからの再結晶化により精製することによって、tert-ブチルアリル((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)カルバメートを白色の固体として得た(4ステップにわたり、9.02 g、69%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.12(d, J=6.2Hz, 1H), 5.88-5.79(m, 1H), 5.18-5.12(m, 2H), 4.54-4.41(m, 2H), 4.30-4.26(m, 2H), 3.84(dd, J=2.8, 11.9Hz, 1H), 3.74-3.67(m, 2H), 3.50-3.46(m, 1H), 2.37(s, br. 1H), 2.22(s, br. 1H), 2.00(s, br. 1H), 1.53(s, 9H)。

## 【0240】

上記物質(7.02 g, 19.4 mmol)、DIPSEA(6.29 g, 48.7 mmol)およびDMAP(0.040 g, 0.33 mmol)のDCM(150 mL)中溶液に、15℃で、BzCl(6.03 g, 42.9 mmol)をゆっくりと加えた。添加後、混合物を室温で5時間攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液(40 mL)を加え、有機層を採取した。抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10から2:3)により、残渣を分離して、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(アリル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((ベンゾイルオキシ)メチル)-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-6-イルベンゾエートを白色の固体として得た(2.80 g, 25%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01-7.99(m, 4H), 7.59-7.56(m, 1H), 7.54-7.50(m, 1H), 7.44-7.40(m, 2H), 7.39-7.35(m, 2H), 6.20(d, J=7.0Hz, 1H), 5.88-5.81(m, 1H), 5.17-5.07(m, 3H), 4.54-4.48(m, 4H), 4.45-4.40(m, 2H), 4.12-4.06(m, 1H), 2.70(d, J=6.4Hz, 1H), 1.53(s, 9H)。

## 【0241】

上記物質(2.40 g, 4.22 mmol)の無水DCM(30 mL)中溶液に、N<sub>2</sub>下、-78℃で、DAST(4.32 g, 2.68 mmol)を加えた。添加後、混合物

10

20

30

40

50

を室温で2日間攪拌した。-78℃で、反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、次いで飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>を滴加することによってクエンチした。有機層を採取し、水性層をDCM(2×30mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:20から1:4)により残渣を精製して、(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-(アリル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((ベンゾイルオキシ)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-6-イルベンゾエートを白色の固体として得た(1.70g、70%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00-7.98(m, 4H), 7.60-7.56(m, 1H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.44-7.40(m, 2H), 7.38-7.34(m, 2H), 6.17(d, J=7.1Hz, 1H), 5.92-5.82(m, 1H), 5.46(dd, J=9.4, 21.3Hz, 1H), 5.36-5.25(m, 1H), 5.16-5.08(m, 2H), 4.59-4.44(m, 4H), 4.40(dd, J=6.0, 12.0Hz, 1H), 3.99-3.95(m, 1H), 1.53(s, 9H)。

## 【0242】

上記物質(1.70g、2.98mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.40g、2.9mmol)の無水MeOH(30mL)中混合物を室温で3時間攪拌した。ドライアイスを加え、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:20)により残渣を精製して、tert-ブチルアリル((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)カルバメートを白色の固体として得た(1.07g、99%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.12(d, J=6.6Hz, 1H), 5.95-5.85(m, 1H), 5.16-5.10(m, 2H), 5.00-4.86(m, 1H), 4.54-4.37(m, 3H), 3.81-3.73(m, 2H), 3.60(d, J=6.0, 12.1Hz, 1H), 3.39-3.34(m, 1H), 1.51(s, 9H)。

## 【0243】

上記物質(1.06g、2.94mmol)およびイミダゾール(0.600g、8.82mmol)の無水DMF(15mL)中溶液に、0℃で、TBDMSCl(0.478g、3.17mmol)を加えた。混合物を室温で5時間攪拌し、Et<sub>2</sub>O(100mL)およびブライン(100mL)で希釈した。有機層を採取し、水層をEt<sub>2</sub>O(50mL)で抽出した。合わせた抽出物をH<sub>2</sub>O(50mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10から1:2)により残渣を精製して、tert-ブチルアリル((3aR, 5R, 6R, 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)カルバメートを白色の固体として得た(1.36g、97%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.05(d, J=6.8Hz, 1H), 5.90-5.80(m, 1H), 5.18-5.04(m, 3H), 4.51-4.39(m, 3H), 3.93-3.84(m, 1H), 3.81-3.72(m, 2H), 3.31-3.26(m, 1H), 2.14(d, J=8.1Hz, 1H), 1.53(s, 9H), 0.89(s, 9H), 0.07(s, 6H)。

## 【0244】

上記物質(0.720g、1.51mmol)およびBu<sub>4</sub>NI(0.056g、0.151mmol)の無水DMF(8mL)中溶液に、0℃で、NaH(鉱油中60%、0.078g、1.96mmol)を加え、その後臭化アリル(0.365g、3.02mmol)を加えた。混合物を室温で5時間攪拌し、Et<sub>2</sub>O(50mL)で希釈し、飽和したNaHCO<sub>3</sub>(50mL)で洗浄した。有機層を採取し、水層をEt<sub>2</sub>O(30mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:20から1:4)により残渣を精製して、tert-ブチルアリル((3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-6-(アリルオキシ)-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 , 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 ) カルバメートを薄黄色の粘着性の油として得た ( 0 . 6 7 5 g 、 8 7 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 6.08(d, J=7.0Hz, 1H), 5.93-5.82(m, 2H), 5.30-5.08(m, 5H), 4.46-4.40(m, 3H), 4.22(dd, J=5.3, 12.6Hz, 1H), 4.03(dd, J=5.8, 12.6Hz, 1H), 3.80-3.70(m, 3H), 3.39-3.35(m, 1H), 1.51(s, 9H), 0.89(s, 9H), 0.05(s, 6H)。

#### 【 0 2 4 5 】

上記物質 ( 0 . 6 7 5 g 、 1 . 3 1 mmol ) の THF ( 1 0 mL ) 中溶液に、 0 で、 TBAF ( THF 中 1 . 0 M 、 2 . 5 mL 、 2 . 5 mmol ) を加えた。添加後、反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、 EtOAc ( 3 0 mL ) およびブライン ( 3 0 mL ) で希釈した。有機層を採取し、水層を EtOAc ( 2 0 mL ) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / ヘキサン、 1 : 5 から 1 : 2 ) により残渣を精製して、 tert - ブチルアリル ( ( 3 aR , 5 R , 6 R , 7 R , 7 aR ) - 6 - ( アリルオキシ ) - 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 aH - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - イル ) カルバメートを無色の油として得た ( 0 . 5 3 g 、 1 0 0 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 6.07(d, J=7.1Hz, 1H), 5.92-5.82(m, 2H), 5.31-5.10(m, 5H), 4.52-4.40(m, 3H), 4.22(dd, J=5.2, 12.6Hz, 1H), 4.03(dd, J=5.9, 12.6Hz, 1H), 3.82-3.77(m, 1H), 3.74-3.61(m, 2H), 3.42-3.38(m, 1H), 1.52(s, 9H)。

#### 【 0 2 4 6 】

上記物質 ( 0 . 5 3 g 、 1 . 3 mmol ) の DCM ( 2 5 mL ) 中溶液に、 0 で、 DMP ( 0 . 8 1 g 、 1 . 9 mmol ) を加えた。攪拌後、室温で 1 . 5 時間、反応混合物を Et<sub>2</sub>O ( 3 0 mL ) で希釈し、次いで濃縮乾燥させた。Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ( 2 g ) と共に NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 3 0 mL ) を加え、混合物を EtOAc ( 2 × 3 0 mL ) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / ヘキサン、 1 : 4 から 2 : 3 ) により残渣を精製して、対応するアルデヒドを無色の油として得た ( 0 . 4 7 g ) 。無水 THF ( 1 5 mL ) 中のこの物質に、 0 で、 MeMgBr ( THF / トルエン中 1 . 4 M 、 2 . 5 mL 、 3 . 5 mmol ) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液 ( 3 0 mL ) でクエンチした。混合物を EtOAc ( 2 × 3 0 mL ) で抽出し、合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / ヘキサン、 1 : 1 0 から 1 : 2 ) により残渣を精製して、 tert - ブチルアリル ( ( 3 aR , 5 R , 6 R , 7 R , 7 aR ) - 6 - ( アリルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 aH - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - イル ) カルバメートを、  $^1\text{H}$  NMR で示されているように、 2 . 6 : 1 の比率の 2 つのジアステレオマーの混合物として得た ( 0 . 2 9 g 、 5 3 % ) 。

#### 【 0 2 4 7 】

Ar 下で、 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 mL ) 中の上記物質 ( 0 . 1 6 8 g 、 0 . 4 0 3 mmol ) に、 Et<sub>3</sub>N ( 0 . 1 6 4 g 、 1 . 6 2 mmol ) 、 HCOOH ( 0 . 1 1 8 g 、 2 . 4 3 mmol ) を加えた。溶液に、 Ar を 3 0 秒間バーリングし、 Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 0 . 1 8 7 g 、 0 . 1 6 2 mmol ) を加えた。 6 0 で 1 6 時間攪拌後、反応混合物を濃縮し、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( MeOH / DCM、 1 : 4 0 から 1 : 2 0 ) により残渣を精製して、 tert - ブチル ( ( 3 aR , 5 R , 6 R , 7 R , 7 aR ) - 7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 5 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 aH - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - イル ) カルバメートをオフホワイト色の固体として得た ( 0 . 0 8 3 g 、 8 5 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 6.21(d, J=7.1Hz, 1H), 4.90(td, J=3.8,

10

20

30

40

50

46.7Hz, 1H), 4.35-4.31(m, 1H), 4.01-3.90(m, 2H), 3.14(dd, J=3.0, 9.6Hz, 1H), 1.49(s, 9H), 1.22(d, J=6.6Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 162.83, 155.73, 94.85(d, J=177.4Hz), 87.24(d, J=1.4Hz), 82.88, 77.22(d, J=3.3Hz), 69.29(d, J=27.8Hz), 68.92(d, J=24.1Hz), 67.08, 28.54, 19.77; MS、(ES、m/z) [M + H]<sup>+</sup> 359.1。

## 【0248】

上記物質(0.0562g、0.167mmol)の乾燥MeOH(5mL)中溶液に、HCl(g)を30秒間バブリングした。室温で5時間攪拌後、反応混合物を濃縮乾燥させた。残渣を、MeOH中1.0MのNH<sub>3</sub>で中和し、シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:5中1.0MのNH<sub>3</sub>)により精製することによって、(3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-2-アミノ-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オールを白色の固体として得た(0.0387g、98%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.36(d, J=7.0Hz, 1H), 4.85(td, J=4.2, 47.1Hz, 1H), 4.38-4.32(m, 1H), 4.00-3.92(m, 2H), 3.28(dd, J=2.7, 9.3Hz, 1H), 1.21(d, J=6.6Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 165.10(d, J=2.3Hz), 95.64(d, J=177.3Hz), 91.13(d, J=2.5Hz), 77.17(d, J=3.8Hz), 73.41(d, J=26.0Hz), 69.02(d, J=23.8Hz), 66.73, 19.88; MS、(ES、m/z) [M + H]<sup>+</sup> 237.1。

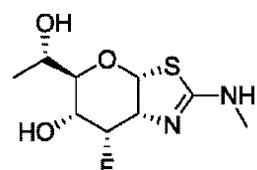
## 【0249】

(実施例34)

(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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

## 【0250】

## 【化34】



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(9.00g、26.8mmol)およびイミダゾール(9.09g、13.3mmol)の無水DMF(60mL)中溶液に、0で、TBDMSCl(14.1g、93.5mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、Et<sub>2</sub>O(200mL)で希釈し、ブラインで洗浄した(2×200mL)。有機層を採取し、水層をEt<sub>2</sub>O(2×100mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー-(EtOAc/ヘキサン、0から1:6)により残渣を精製して、tert-ブチル((3aR, 5R, 6R, 7R, 7aR)-6-((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)-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)カルバメートを無色の油として得た(16.0g、100%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.10(d, J=6.9Hz, 1H), 4.89(td, J=4.3, 47.3Hz, 1H), 4.38-4.31(m, 1H), 4.01-3.93(m, 1H), 3.81-3.70(m, 2H), 3.41-3.37(m, 1H), 3.32(s, 3H), 1.53(s, 9H), 0.89(s, 18H), 0.144(s, 3H), 0.087(s, 3H), 0.048(s, 6H)。

10

20

30

40

50

## 【0251】

上記物質(16.0g)の混合したDCM/MeOH(100mL、1:4)中溶液に、0で、AccI(0.32g、4.1mmol)を加えた。混合物を室温で24時間攪拌後、NaHCO<sub>3</sub>粉末(1g)を加え、懸濁液を30分間攪拌した。次いで溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をDCM(100mL)中に溶解し、飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(50mL)で洗浄した。有機層を採取し、水層をDCM(2×80mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、濾液を3時間Boc<sub>2</sub>O(4.0g、18mmol)で処理した。次いで、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10から1:3)により残渣を精製して、tert-ブチル(((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)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泡状物として得た(11.6g、96%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.10(d, J=7.1Hz, 1H), 4.99(ddd, J=2.7, 4.1, 46.0Hz, 1H), 4.46-4.40(m, 1H), 3.96-3.88(m, 1H), 3.78(dd, J=2.3, 11.8Hz, 1H), 3.62(dd, J=5.2, 11.8Hz, 1H), 3.46-3.41(m, 1H), 3.32(s, 3H), 1.54(s, 9H), 0.89(s, 9H), 0.16(s, 3H), 0.09(s, 3H)。

## 【0252】

上記物質(11.3g、25.1mmol)のDCM(200mL)中溶液に、0で、DMP(14.8g、34.9mmol)を加えた。室温で2時間攪拌後、反応液を室温でおよそ100mLに濃縮し、次いでEt<sub>2</sub>O(300mL)で希釈した。生成された懸濁液を、セライトケーキを介して濾過し、濾液を室温で濃縮乾燥させた。残渣をEt<sub>2</sub>O(200mL)で抽出し、固体を濾別した。エーテル溶液を飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(200mL)で洗浄し、水層をEt<sub>2</sub>O(2×50mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させることによって、粗製のtert-ブチル(((3aR,5S,6R,7R,7aR)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)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(11.8g)。この粗原料を次のステップにおいてさらなる精製なしで使用した。

## 【0253】

上記物質(11.8g)の無水THF(200mL)中溶液に、N<sub>2</sub>下、0で、MeMgBr(THF/トルエン中1.4M、42.0mL、58.8mmol)を加えた。添加後、混合物を室温で2時間攪拌した。反応を飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(200mL)でクエンチし、反応混合物をEtOAc(200mL)およびDCM(2×50mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をDCM(100mL)中に溶解し、Boc<sub>2</sub>O(3g)で3時間処理した。次いで溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、0から1:4)により残渣を精製して、tert-ブチル(((3aR,5R,6R,7R,7aR)-6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-7-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-2-イル)(メチル)カルバメートを2つのジアステレオマーの混合物として得た(2ステップで、6.60g、57%)。

## 【0254】

上記物質(6.60g、14.2mmol)の無水THF(80mL)中溶液に、0で、TBAF(THF中1.0M、28.0mL、28.0mmol)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応物をブライン(100mL)で希釈し、次いでEtOAc(3×80mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(

10

20

30

40

50

E t O A c / ヘキサン / 25% D C M、1 : 2 から 1 : 1 / ) により残渣を精製することによって、tert - プチル( ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 5 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 ) カルバメートを得た ( 3 . 77 g, 76 % ) 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.09(d, J=6.9Hz, 1H), 5.24-5.12(m, 1H), 4.48-4.43(m, 1H), 3.97-3.87(m, 2H), 3.34(s, 3H), 3.15(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 2.12(s, br., 2H, (OH)), 1.55(s, 9H), 1.26(d, J=6.5Hz, 3H)。

## 【 0 2 5 5 】

上記物質 ( 0 . 930 g, 2 . 65 mmol ) およびイミダゾール ( 0 . 726 g, 10 0 . 7 mmol ) の無水 D M F ( 20 mL ) 中溶液に、0 で、T B D M S C l ( 0 . 502 g, 3 . 33 mmol ) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、E t<sub>2</sub>O ( 100 mL ) で希釈し、ブラインで洗浄した ( 2 × 100 mL ) 。有機層を採取し、水層を E t<sub>2</sub>O ( 50 mL ) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン、0 から 1 : 3 ) により残渣を精製して、tert - プチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ( S ) - 1 - ( ( tert - プチルジメチルシリル ) オキシ ) エチル ) - 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として得た ( 0 . 919 g, 75 % ) 。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 20 6.09(d, J=6.9Hz, 1H), 5.04(td, J=4.0, 46.8Hz, 1H), 4.41-4.36(m, 1H), 4.08-4.03(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.32-3.30(m, 1H), 2.64(s, br., 1H, (OH)), 1.54(s, 9H), 1.20(d, J=6.4Hz, 3H), 0.89(s, 9H), 0.087(s, 3H), 0.083(s, 3H)。

## 【 0 2 5 6 】

上記物質 ( 0 . 900 g, 1 . 94 mmol ) の D C M ( 30 mL ) 中溶液に、D M P ( 1 . 23 g, 2 . 91 mmol ) を加えた。室温で 45 分間攪拌後、反応物を E t<sub>2</sub>O ( 100 mL ) で希釈した。生成された懸濁液を、セライトイケーキを介して濾過し、濾液を室温で濃縮乾燥させた。残渣をシリカゲルプラグに充填し、生成物を ( E t O A c / ヘキサン、1 : 4 ) で溶出して、tert - プチル ( ( 3 a R , 5 R , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ( S ) - 1 - ( ( tert - プチルジメチルシリル ) オキシ ) エチル ) - 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泡状物として得た ( 0 . 90 g, 100 % ) 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.47(d, J=6.9Hz, 1H), 5.11(dd, J=5.5, 48.4Hz, 1H), 4.68-4.61(m, 1H), 4.54-4.49(m, 1H), 3.90-3.89(m, 1H), 3.32(s, 3H), 1.54(s, 9H), 1.26(d, J=6.5Hz, 3H), 0.84(s, 9H), 0.074(s, 3H), 0.043(s, 3H)。

## 【 0 2 5 7 】

上記物質 ( 0 . 900 g, 1 . 94 mmol ) の乾燥 Me OH ( 25 mL ) 中溶液に、Na H ( 鉛油中 60% 、0 . 0155 g, 0 . 388 mmol ) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した ( 続いて T L C ) 。次いで反応混合物を 0 で冷却し、Na BH<sub>4</sub> ( 0 . 140 g, 3 . 70 mmol ) を加えた。混合物を 0 で 20 分間攪拌後、ドライアイスのチップを加え、溶媒を蒸発させた。残渣を D C M ( 50 mL ) 中に溶解し、飽和した水性 NH<sub>4</sub>Cl ( 50 mL ) で洗浄した。有機層を採取し、水層を D C M ( 2 × 20 mL ) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン、1 : 10 から 2 : 5 ) により残渣を精製して、tert - プチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 5 - ( ( S ) - 1 - ( ( tert - プチルジメチルシリル ) オキシ ) エチル ) - 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 40 50

色の泡状物として得た(0.793g、88%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.11(d, J=6.9Hz, 1H), 4.99(td, J=4.3, 47.2Hz, 1H), 4.48-4.42(m, 1H), 4.15-4.09(m, 1H), 4.02-3.96(m, 1H), 3.48-3.45(m, 1H), 3.37(s, 3H), 2.80(s, br., 1H, (OH)), 1.55(s, 9H), 1.22(d, J=6.4Hz, 3H), 0.89(s, 9H), 0.084(s, 3H), 0.075(s, 3H)。

## 【0258】

上記物質(0.780g、1.68mmol)の乾燥MeOH(20mL)中溶液に、HCl(1g)を30秒間バブリングした。混合物を室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、残渣をMeOH中1.0M NH<sub>3</sub>で中和し、シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:10中1.0MのNH<sub>3</sub>)により精製して、(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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(0.410g、98%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.41(d, J=6.7Hz, 1H), 4.84(td, J=3.6Hz, 50.1Hz, 1H), 4.40-4.34(m, 1H), 4.04-3.93(m, 2H), 3.60(dd, J=2.7, 8.6Hz, 1H), 2.86(s, 3H), 1.22(d, J=6.6Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 165.56, 91.07(d, J=183.5Hz), 90.92(d, J=4.4Hz), 76.33(d, J=3.2Hz), 71.56(d, J=16.2Hz), 67.39(d, J=17.2Hz), 66.88, 30.58, 19.70; MS、(ES、m/z) [M+H]<sup>+</sup> 251.1。

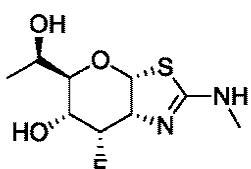
## 【0259】

## (実施例35)

(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-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35】



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(0.35g、0.83mmol)の無水THF(15mL)中溶液に、N<sub>2</sub>下、0℃で、MeMgBr(THF/トルエン中1.4M、3.0mL、4.2mmol)を加えた。添加後、混合物を室温で2時間攪拌した。反応をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(30mL)でクエンチし、次いでEtOAc(30mL)およびDCM(3×30mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を高真空中で乾燥させた。残渣および乾燥DCM(8mL)中のPMB(0.50g、3.4mmol)に、N<sub>2</sub>下、-78℃で、BCl<sub>3</sub>(DCM中1.0M、3.0mL、3.0mmol)を加えた。冷却浴の温度をゆっくりと室温に温めながら、混合物を約3時間攪拌した。反応混合物を-78℃で冷却し、混合したMeOH/DCMでクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:10中、1.0MのNH<sub>3</sub>)により残渣を精製して、(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-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(0.039g、19%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.40(d, J=6.7Hz, 1H), 4.78(td, J=3.6, 49.3Hz, 1H), 4.40(dd, J=3.6, 6.6, 18.0Hz, 1H), 4.00-3.89(m, 2H), 3.79(dd, J=3.2, 8.0Hz, 1H), 2.86(s, 3H),

20

30

40

50

1.19(d, J=6.6Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 165.99, 91.11(d, J=5.31 Hz), 90.74(d, J=184.1Hz), 76.85(q, J=3.7Hz), 71.64(d, J=16.4Hz), 68.64, 68.22(d, J=16.9Hz), 30.55, 17.74; MS、(ES、m/z) [M+H]<sup>+</sup> 251.1。

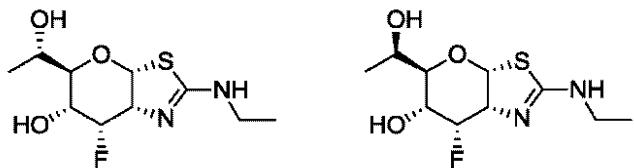
## 【0261】

(実施例36)および(実施例37)

(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オールおよび(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール 10

## 【0262】

## 【化36】



t e r t - ブチル(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-6-(t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ)-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(エチル)カルバメート(600mg、1.3mmol)のDCM(30mL)中溶液に、0で、DMP(806mg、1.9mmol)を加えた。室温で2時間攪拌後、混合した飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(20mL)およびNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(20mL)で反応をクエンチした。生成した溶液をDCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮することによって、粗製のアルデヒドを得た。アルデヒドをTHF(30mL)中に溶解し、0~25で3時間、MeMgCl(THF中3M、1.1mL、3.3mmol)で処理した。次いで反応をH<sub>2</sub>O(50mL)でクエンチし、EtOAc(3×40mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製し、石油エーテル中3%~30%EtOAcで溶出することによって、t e r t - ブチル(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-6-(t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-2-イル(エチル)カルバメートを黄色の油として得た(2ステップで、355mg、57%)。(ES、m/z) [M+H]<sup>+</sup> 479.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.20-6.14(m, 1H), 4.95-4.65(m, 1H), 4.44-4.25(m, 2H), 4.08-3.79(m, 4H), 1.51(s, 9H), 1.25-1.14(m, 6H), 0.87(s, 9H), 0.12-0.06(m, 6H)。 30

## 【0263】

上記物質(350mg、0.73mmol)のMeOH(HClガスで飽和)(10mL)中溶液を、室温で3時間攪拌した。揮発物を蒸留して除去することによって、残渣を得た。これをMeOH(5mL)中に溶解した。溶液のpH値を飽和した水性のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で9に調整した。生成した溶液をTHF(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、Prep-HPLCで、以下の条件[(Agilent 1200):カラム、X-Bridge Prep-C18; 移動相、水と0.05%アンモニアおよび3%アセトニトリルから13%アセトニトリルまで、10分間; 検出器、220、254nm]により精製することによって、(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール 40

[ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 - オールを白色の固体として ( 6 3 m g 、 3 2 % ) ; ( E S 、 m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 2 6 5 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, D<sub>2</sub>O) 6.25(d, J=6.6Hz, 1H), 4.78(td, J=3.9, 48.3Hz, 1H), 4.42-4.33(m, 1H), 4.00-3.91(m, 2H), 3.71-3.68(m, 1H), 3.22-3.05(m, 2H), 1.07(d, J=6.6Hz, 3H), 1.02(d, J=7.2Hz, 3H) および ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 2 - ( エチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 5 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 - オールを白色の固体として得た ( 7 7 m g 、 3 9 % ) ; ( E S 、 m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 2 6 5 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, D<sub>2</sub>O) 6.20(d, J=6.6Hz, 1H), 4.85(td, J=3.6, 49.2Hz, 1H), 4.41-4.31(m, 1H), 3.98-3.89(m, 2H), 3.47-3.43(m, 1H), 3.17-3.09(m, 2H), 1.10(d, J=6.6Hz, 3H), 1.02(d, J=7.2Hz, 3H)。 10

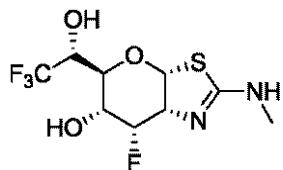
## 【 0 2 6 4 】

( 実施例 3 8 )

( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( ( R ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 2 6 5 】

## 【 化 3 7 】



20

t e r t - プチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ( ( t e r t - プ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 ( 9 . 2 8 g 、 2 0 . 6 m m o l ) の D C M ( 1 5 0 m L ) 中溶液に、 D M P ( 1 3 . 1 g 、 3 0 . 9 m m o l ) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応物を E t <sub>2</sub> O ( 4 0 0 m L ) で希釈した。生成された懸濁液を、セライトケーキを介して濾過し、濾液を室温で濃縮乾燥させた。残渣を層状の N a H C O <sub>3</sub> / シリカゲルプラグに充填し、生成物を ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 4 ) で溶出して、 t e r t - プチル ( ( 3 a R , 5 R , 7 R , 7 a R ) - 5 - ( ( ( t e r t - プ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 . 9 6 g 、 9 7 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.29(d, J=7.0Hz, 1H), 5.09(d, J=4.7, 48.4Hz, 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

## 【 0 2 6 6 】

40

上記物質 ( 8 . 9 6 g 、 2 0 . 0 m m o l ) の乾燥 M e O H ( 2 5 0 m L ) 中溶液に、 N a H ( 鉛油中 6 0 % 、 0 . 1 5 8 g 、 3 . 9 5 m m o l ) を加え、混合物を室温で 1 5 分間攪拌した ( 続いて T L C ) 。次いで反応混合物を 0 度で冷却し、 N a B H <sub>4</sub> ( 1 . 3 2 g 、 3 4 . 9 m m o l ) を加えた。混合物を 0 度で 2 0 分間攪拌後、ドライアイスのチップを加え、溶媒を蒸発させた。残渣を D C M ( 1 0 0 m L ) 中に溶解し、飽和した水性 N H <sub>4</sub> C l ( 1 0 0 m L ) で洗浄した。有機層を採取し、水層を D C M ( 2 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせて抽出物を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 1 0 から 2 : 5 ) により残渣を精製して、 t e r t - プチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 5 - ( ( ( t e r t - プチルジメチルシリル ) オキシ ) メ 50

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として得た (6 . 84 g、76 %)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.06(d, J=6.7Hz, 1H), 5.01(td, J=4.3, 46.8Hz, 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)。

### 【0267】

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) の無水DMF (12 mL) 中溶液に、0 で、NaH (鉱油中 60 %、0 . 145 g、3 . 63 mmol) を加えた。NaH の添加後、BnBr (0 . 989 g、5 . 78 mmol) を加えた。0 で 30 分間、次いで室温で一晩攪拌後、混合物を Et<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈した。混合物を飽和した水性 NH<sub>4</sub>Cl (2 × 50 mL) で洗浄した。水層を Et<sub>2</sub>O (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 20 から 1 : 4) により残渣を精製して、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 , 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油として得た (1 . 44 g、92 %)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.27(m, 5H), 6.21(d, J=7.2Hz, 1H), 5.30-5.16(m, 1H), 4.80(d, J=11.4Hz, 1H), 4.56(d, J=11.4Hz, 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)。

### 【0268】

上記物質 (1 . 44 g、2 . 66 mmol) の THF (25 mL) 中溶液に、0 で、TBAF (THF 中 1 . 0 M、3 . 5 mL、3 . 5 mmol) を加えた。添加後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、ブライン (50 mL) で希釈した。混合物を EtOAc (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 2 から 1 : 1) により残渣を精製して、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 , 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 (1 . 08 g、95 %)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.27(m, 5H), 6.18(d, J=7.4Hz, 1H), 5.17-5.04(m, 1H), 4.84(d, J=11.6Hz, 1H), 4.55(d, J=11.6Hz, 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)。

### 【0269】

上記物質 (2 . 57 g、6 . 03 mmol) の DCM (60 mL) 中溶液に、0 で、DMP (3 . 82 g、9 . 00 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を Et<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈した。生成された懸濁液を、セライトケーキを介して濾過し、濾液を室温で濃縮乾燥させた。残渣を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、固体を濾別した。抽出物を、混合した、飽和した水性 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) および Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mL) で洗浄した。抽出物を採取し、無水の MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させることによって、粗製の 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 , 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)カルバメートを得た。この粗原料を次のステップにおいてさらなる精製なしで使用した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.65(s, 1H), 7.39-7.29(m, 5H), 6.04(d, J=7.0Hz, 1H), 5.08(td, J=4.2, 46.7Hz, 1H), 4.84(d, J=11.4Hz, 1H), 4.65(d, J=11.4Hz, 1H), 4.50(d, J=11.4Hz, 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)。

4(d,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H), 4.55-4.49(m, 1H), 4.31(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.19-4.15(m, 1H), 3.30(s, 3H), 1.52(s, 9H).)

上記物質(1.94g、4.57mmol)およびTMSCF<sub>3</sub>(1.80g、12.7mmol)の無水THF(50mL)中溶液に、TBAF(THF中1.0M、0.75mL、0.75mmol)を加えた。添加後、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を0℃で冷却し、別のバッヂのTBAF(THF中1.0M、11.0mL、11.0mmol)を加えた。混合物を室温でもう2時間攪拌し、次いでEtOAc(100mL)およびブライン(100mL)で希釈した。有機層を採取し、水層をEtOAc(50mL)で抽出した。合わせて抽出物を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10から2:3)により残渣を精製し、分離して、tert-ブチル((3aR,5R,6R,7S,7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-2-イル)(メチル)カルバメートを薄黄色固体として得た(0.761g、34%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.28(m, 5H), 6.20(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.06(td,  $J=3.5, 49.5\text{Hz}$ , 1H), 4.80(d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 1H), 4.57(d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 1H), 4.38-4.30(m, 1H), 4.23(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.15-4.10(m, 1H), 3.91-3.84(m, 1H), 3.32(s, 3H), 2.96(d,  $J=10.1\text{Hz}$ , 1H(OH)), 1.52(s, 9H)。

#### 【0270】

上記物質(0.760g、1.54mmol)およびPMB(0.70g、4.7mmol)の無水DCM(10mL)中溶液に、N<sub>2</sub>下、-78℃で、BCl<sub>3</sub>(DCM中1.0M、10.0mL、10.0mmol)を加えた。冷却浴の温度をゆっくりと室温に温めながら、混合物を約5時間攪拌した。反応混合物を-78℃で冷却し、混合したMeOH/DCMでクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM、1:8中1.0MのNH<sub>3</sub>)により残渣を精製して、(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オールをオフホワイト色の固体として得た(0.373g、80%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.43(d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.86(ddd,  $J=2.9, 3.6, 51.5\text{Hz}$ , 1H), 4.34-4.26(m, 2H), 4.17(d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 3.99-3.90(m, 1H), 2.85(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 165.65, 126.48(q,  $J=281.2\text{Hz}$ ), 91.27(d,  $J=183.2\text{Hz}$ ), 90.42(d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 70.54(d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 69.70-69.65(m), 69.20(d,  $J=30.4\text{Hz}$ ), 65.91(d,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 30.37; MS、m/z = 305.1(M+1)。

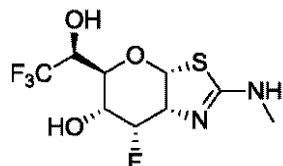
#### 【0271】

(実施例39)

(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール

#### 【0272】

#### 【化38】



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,

10

20

30

40

50

, 2 - d ] チアゾール - 2 - イル) (メチル) カルバメート (0.352 g、0.829 mmol) および TMS-CF<sub>3</sub> (0.290 g、2.04 mmol) の無水 THF (15 mL) 中溶液に、TBAF (THF 中 1.0 M、0.050 mL、0.050 mmol) を加えた。添加後、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を 0°で冷却し、別のバッチの TBAF (THF 中 1.0 M、1.5 mL、1.5 mmol) を加えた。混合物を室温でもう 2 時間攪拌し、次いで EtOAc (20 mL) およびブライン (50 mL) で希釈した。有機層を採取し、水層を EtOAc (20 mL) で抽出した。合わせて抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 10 から 2 : 3) により残渣を精製し、分離して、tert-ブチル ((3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3,2-d] チアゾール - 2 - イル) (メチル) カルバメートを薄黄色の固体として得た (0.141 g、34%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.28 (m, 5H), 6.14 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.09 (td, J=4.1, 46.4Hz, 1H), 4.87 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.50 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

## 【0273】

上記物質 (0.141 g、0.285 mmol) および PMB (0.20 g、1.3 mmol) の無水 DCM (6 mL) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下、-78°で、BCl<sub>3</sub> (DCM 中 1.0 M、2.5 mL、2.5 mmol) を加えた。冷却浴の温度をゆっくりと室温に温めながら、混合物を約 4 時間攪拌した。反応混合物を -78°で冷却し、混合した MeOH / DCM でクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM、1 : 10 中 1.0 M の NH<sub>3</sub>) により残渣を精製して、(3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3,2-d] チアゾール - 6 - オールをオフホワイト色の固体として得た (0.076 g、78%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.34 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.85 (td, J=3.8, 48.2Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.02 (dd, J=4.3, 7.5Hz, 1H), 2.87 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 166.00, 126.09 (q, J=280.7Hz), 90.39 (d, J=6.2Hz), 89.99 (d, J=185.0Hz), 74.54 (d, J=4.7Hz), 72.12 (d, J=16.6Hz), 71.40 (q, J=30.0Hz), 67.57 (d, J=17.0Hz), 30.72; MS、m/z = 305.1 (M + 1)。

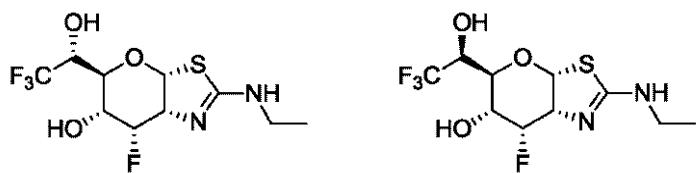
## 【0274】

(実施例 40) および (実施例 41)

(3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3,2-d] チアゾール - 6 - オールおよび (3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3,2-d] チアゾール - 6 - オール

## 【0275】

## 【化39】



(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-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 ( 8.8 g、 3.58 mmol ) の MeOH ( 500 mL ) 中懸濁液に、 25 で、 Et<sub>3</sub>N ( 4.8 . 9 g、 4.84 mmol ) および Boc<sub>2</sub>O ( 13.9 g、 6.37 mmol ) を順に加えた。 10 時間攪拌後、 挥発物を蒸留して除去することによって、 残渣を得た。これを、 DCM 中 1 % ~ 3 % の MeOH で溶出するシリカゲルカラムにより精製することによって、 粗生成物をシロップとして得た。シロップを EtOAc / 石油エーテル ( 1 : 3 ) から再結晶化することによって、 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 , 7 a - テトラヒドロ - 3 aH - 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 ( 9.0 g、 73 % )。 ( ES、 m/z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> 10 349.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 6.13(d, J=6.6Hz, 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), 3.16-3.17(m, 1H, OH), 1.53(s, 9H), 1.15(t, J=7.5Hz, 3H)。

### 【 0276 】

上記物質 ( 8.0 g、 2.30 mmol ) およびイミダゾール ( 62.5 g、 91.9 mmol ) の DMF ( 300 mL ) 中溶液を、 50 で 3 時間、 TBDMSCl ( 76 g、 50.6 mmol ) で処理した。反応を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 1 L ) でクエンチし、 EtOAc ( 3 × 200 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 300 mL ) で洗浄し、 無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、 真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製し、 石油エーテル中の 3 % ~ 10 % EtOAc で溶出することによって、 tert - ブチル ( 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 ) - 6 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 aH - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 2 - イル ( エチル ) カルバメートを黄色の油として得た ( 7.8 g、 59 % )。 ( ES、 m/z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> 577.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 5.95(d, J=6.0Hz, 1H), 4.25-4.21(m, 1H), 4.01-4.09(m, 1H), 3.98-3.83(m, 2H), 3.81-3.65(m, 3H), 3.45-3.35(m, 1H), 1.50(s, 9H), 1.15(t, J=7.5Hz, 3H), 0.92(s, 9H), 0.89(s, 9H), 0.15(s, 6H), 0.08(s, 6H)。 20

### 【 0277 】

上記物質 ( 7.5 g、 1.30 mmol ) のピリジン ( 200 mL ) 中溶液に、 DMAAP ( 1.6 g、 1.3 mmol ) 、 および BzCl ( 36.5 g、 26.1 mmol ) を 0 で加えた。 25 で 6 時間攪拌後、 反応を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 600 mL ) でクエンチし、 EtOAc ( 3 × 200 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 3 × 200 mL ) で洗浄し、 無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、 真空下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムにより精製し、 石油エーテル中 1 % ~ 5 % EtOAc で溶出することによって、 ( 3aR , 5R , 6R , 7R , 7aR ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 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 ) - 5 , 6 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 3 aH - ピラノ [ 3 , 2 - d ] チアゾール - 6 - イルベンゾエートを黄色の油として得た ( 8.0 g、 90 % )。 ( ES、 m/z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> 681.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 300MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 8.03(d, J=6.0Hz, 2H), 7.57-7.54(m, 1H), 7.44-7.39(m, 2H), 6.06(d, J=4.8Hz, 1H), 5.17(d, J=6.9Hz, 1H), 4.49(s, 1H), 4.19-4.16(m, 1H), 3.95(q, J=4.8Hz, 2H), 3.74-3.73(m, 1H), 3.71-3.68(m, 2H), 1.55(s, 9H), 1.15(t, J=4.8Hz, 3H), 0.92(s, 9H), 0.87(s, 9H), 0.20(s, 3H), 0.16(s, 3H), 0.03(s, 6H)。 40

### 【 0278 】

上記物質 ( 8.0 g、 1.17 mmol ) を、 室温で 12 時間、 HCl ( g ) の MeOH ( 300 mL ) 中 1.5 M 溶液で処理した。溶媒を室温で、 真空下で除去することによって、 残渣を得た。これを MeOH ( 500 mL ) 中に溶解し、 続いて Et<sub>3</sub>N ( 23.5 g、 23.2 mmol ) および Boc<sub>2</sub>O ( 50.8 g、 23.3 mmol ) を室温で加えた。追加の 10 時間後、 挥発物を蒸留して除去することによって、 残渣を得た。これをシリカ 50

ゲルカラムにより精製して、DCM中10%～20%EtOAcで溶出することによって、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-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黄色の油として得た(4.7g、88%)。(ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 453.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.03(d, J=6.0Hz, 2H), 7.57-7.54(m, 1H), 7.44-7.39(m, 2H), 6.17(d, J=7.2Hz, 1H), 5.13(d, J=8.4Hz, 1H), 4.56-4.55(m, 1H), 4.39-4.37(m, 1H), 3.95(q, J=4.8Hz, 2H), 3.80-3.60(m, 3H), 1.55(s, 9H), 1.15(t, J=4.8Hz, 3H)。

## 【0279】

上記物質(4.7g、104mmol)およびDMP(0.6g、4.9mmol)のピリジン(300mL)中溶液に、BzCl(11.6g、82mmol)を-10で加えた。室温で12時間攪拌後、反応をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(800mL)でクエンチし、EtOAc(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×300mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムにより精製し、石油エーテル中の10%～20%EtOAcで溶出することによって、[(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](エチル)アミノ}-7-ヒドロキシ-3aH, 5H, 6H, 7H, 7aH-ピラノ[3, 2-d][1, 3]チアゾール-5-イル]メチルベンゾエートを黄色のシロップとして得た(3.5g、61%)。(ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 557.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.03-8.01(m, 4H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.45-7.37(m, 4H), 6.20(d, J=5.4Hz, 1H), 5.19-5.17(m, 1H), 4.57-4.53(m, 2H), 4.48-4.43(m, 2H), 4.17-4.13(m, 1H), 4.00-3.90(m, 2H), 1.57(s, 9H), 1.19(t, J=5.4Hz, 3H)。

## 【0280】

上記物質(2.0g、36mmol)のDCM(200mL)中溶液を、-78で、DAST(23.2g、144mmol)で処理した。25で36時間攪拌後、反応をNaHCO<sub>3</sub>飽和溶液(400mL)でクエンチし、DCM(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムにより精製し、石油エーテル中1%～5%EtOAcで溶出することによって、[(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](エチル)アミノ}-7-フルオロ-3aH, 5H, 6H, 7H, 7aH-ピラノ[3, 2-d][1, 3]チアゾール-5-イル]メチルベンゾエートを黄色の油として得た(1.4g、70%)。(ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 559.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.02-8.00(m, 4H), 7.61-7.51(m, 2H), 7.45-7.36(m, 4H), 6.18(d, J=5.4Hz, 1H), 5.54-5.40(m, 1H), 5.35(d, J=36Hz, 1H), 4.61-4.59(m, 1H), 4.57-4.41(m, 2H), 4.03-3.94(m, 3H), 1.57(s, 9H), 1.21(t, J=5.1Hz, 3H)。

## 【0281】

上記物質(2.6g、46.5mmol)のMeOH(200mL)中溶液を、25で3時間、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.7g、5mmol)で処理した。生成した溶液を酢酸で中和し、溶媒を、真空下、室温で除去した。粗残渣をシリカゲルカラムにより精製し、DCM中1%～3%MeOHで溶出することによって、tert-ブチルエチル((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)カルバメートを白色の固体として得た(1.5g、92%)。(ES, m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 351.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.10(d, J=5.1Hz, 1H), 4.95(td, J=4.3, 45Hz, 1H), 4.43-4.37(m, 1H), 3.96-3.87(m, 2H), 3.80-3.73(m, 2H), 3.62-3.57(m, 1H), 3.38-3.35(m, 1H), 1.53(s, 9H), 1.13(t, J=5.1Hz, 3H)。

10  
20  
30  
40  
50

## 【0282】

上記物質(3g、8.5mmol)のDCM(50mL)中溶液に、Et<sub>3</sub>N(1.3g、13mmol)、DMAP(0.2g、1.7mmol)およびTBDMSCl(1.93g、12.7mmol)を室温で加えた。10時間攪拌後、反応をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(50mL)でクエンチし、DCM(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製し、石油エーテル中10%~20%EtOAcで溶出し、tert-ブチル(3aR, 5R, 6R, 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(エチル)カルバメートを黄色の油として得た(3.6g、90%)。(ES、m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 465.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.98(d, J=6.6Hz, 1H), 4.96(td, J=4.9, 48Hz, 1H), 4.45-4.37(m, 2H), 3.96-3.87(m, 2H), 3.88-3.75(m, 1H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.38-3.35(m, 1H), 1.51(s, 9H), 1.15(t, J=5.1Hz, 3H), 0.85(s, 9H), 0.02(s, 6H)。

## 【0283】

上記物質(2.2g、4.7mmol)のDCM(40mL)中溶液に、0で、DMP(3g、7.1mmol)を加えた。室温で2時間攪拌後、反応を混合した飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(20mL)およびNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(20mL)でクエンチした。生成した溶液をDCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製し、石油エーテル中2%~15%EtOAcで溶出することによって、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(エチル)カルバメートを黄色の固体として得た(1.9g、89%)。(ES、m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 463.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.24(d, J=6.9Hz, 1H), 5.05(dd, J=4.5, 48.6Hz, 1H), 4.75-4.68(m, 1H), 4.11-4.06(m, 1H), 4.04-3.99(m, 1H), 3.93-3.79(m, 3H), 1.51(s, 9H), 1.07(t, J=6.9Hz, 3H), 0.84(s, 9H), 0.03(s, 6H)。

## 【0284】

上記物質(1.8g、3.9mmol)のMeOH(30mL)中溶液に、NaH(鉱油中70%、11mg、0.3mmol)を加えた。室温で40分間攪拌後、次いで反応混合物を0に冷却し、NaBH<sub>4</sub>(296mg、7.8mmol)を加えた。追加の1時間後、反応を氷-水(30mL)でクエンチし、DCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製し、石油エーテル中3%~20%EtOAcで溶出することによって、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(エチル)カルバメートを黄色の固体として得た(1.2g、67%)。(ES、m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 465.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.01(d, J=6.6Hz, 1H), 4.93(td, J=4.3, 46.8Hz, 1H), 4.44-4.35(m, 2H), 4.17-4.08(m, 1H), 3.96-3.87(m, 1H), 3.86-3.77(m, 1H), 3.56-3.47(m, 1H), 3.42-3.37(m, 1H), 1.51(s, 9H), 1.13(t, J=5.1Hz, 3H), 0.85(s, 9H), 0.02(s, 6H)。

## 【0285】

上記物質(2.6g、5.6mmol)のDCM(50mL)中溶液に、室温で、イミダゾール(816mg、12mmol)およびTBDMSCl(1.3g、8.4mmol)を加えた。6時間攪拌後、反応をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(50mL)でクエンチし、DCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をショートシリカゲルカラムにより精製し、石油エーテル中1%~20%EtOAcで溶出することによって、粗製のtert-ブチル(3aR, 5R

, 6 R , 7 S , 7 a R ) - 6 - ( t e r t - プチルジメチルシリルオキシ ) - 5 - ( ( t e r t - プチルジメチルシリルオキシ ) メチル ) - 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 ( エチル ) カルバメートを黄色の油として得た。これを、次のステップにおいてそのまま使用した； ( E S 、 m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 579 . 1 。

## 【 0 2 8 6 】

上記粗原料の D C M ( 1 0 m L ) および M e O H ( 2 0 m L ) 中溶液に、 0 で、 A c C l ( 2 m L ) をゆっくりと加えた。 2 0 で 3 0 分間攪拌した後 ( 続いて T L C ) 、溶液の p H 値を E t <sub>3</sub> N で 8 ~ 9 に調整した。溶媒を真空下、室温で除去した。残渣をシリカゲルカラムにより精製し、石油エーテル中 3 % ~ 2 0 % E t O A c で溶出することによって、 t e r t - プチル ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 6 - ( t e r t - プチルジメチルシリルオキシ ) - 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 - 2 - イル ( エチル ) カルバメートを黄色の油として得た ( 2 ステップで、 1 . 3 g 、 5 0 % ) 。 ( E S 、 m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 465 . 1 ; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.17(d, J=6.3Hz, 1H), 4.99-4.82(m, 1H), 4.22-4.13(m, 1H), 4.09-4.03(m, 1H), 3.88-3.75(m, 2H), 3.73-3.67(m, 1H), 3.55-3.41(m, 1H), 3.38-3.35(m, 1H), 1.55(s, 9H), 1.17(t, J=5.1Hz, 3H), 0.91(s, 9H), 0.09(s, 6H) 。

## 【 0 2 8 7 】

上記物質 ( 1 . 3 g 、 2 . 8 mm o l ) の D C M ( 3 0 m L ) 中溶液に、 0 で、 D M P ( 1 . 8 g 、 4 . 2 mm o l ) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、反応を混合した飽和した水性 N a H C O <sub>3</sub> ( 2 0 m L ) および N a <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ( 2 0 m L ) でクエンチした。生成した溶液を D C M ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下で濃縮することによって、粗製のアルデヒドを得た。アルデヒドを T H F ( 3 0 m L ) 中に溶解し、 T M S C F <sub>3</sub> ( 2 g 、 1 4 mm o l ) および T B A F ( 3 5 0 m g 、 1 . 1 mm o l ) 、および 4 A モレキュラーシーブで、 0 ~ 2 5 で、 1 2 時間で処理し、次いで追加の T B A F ( 1 . 3 g 、 4 . 2 mm o l ) を加えた。追加の 2 時間後、反応物を H <sub>2</sub> O ( 5 0 m L ) で希釈し、 E t O A c ( 3 × 4 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製し、石油エーテル中 3 % ~ 3 0 % E t O A c で溶出することによって、 t e r t - プチルエチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 5 - ( ( R ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 ) カルバメートを黄色の油として得た ( 2 ステップで、 9 7 0 m g 、 3 9 % ) 。 ( E S 、 m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 419 . 1 ; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.26-6.13(m, 1H), 5.01-4.80(m, 1H), 4.39-4.23(m, 2H), 4.21-3.99(m, 2H), 3.68-3.52(m, 2H), 1.55(s, 9H), 1.19-1.13(m, 3H) 。

## 【 0 2 8 8 】

上記物質 ( 3 8 0 m g 、 0 . 9 mm o l ) の D C M ( 2 0 m L ) 中溶液に、 T F A ( 4 m L ) を加えた。室温で 2 時間後、揮発物を蒸留して除去することによって、残渣を得た。これを M e O H ( 3 m L ) 中に溶解し、濃縮アンモニアで中和した。真空下で濃縮後、粗製の混合物を、 P r e p - H P L C により、以下の条件 [ ( A g i l e n t 1 2 0 0 ) : カラム、 X - B r i d g e P r e p - C 1 8 ; 移動相、水と 0 . 0 5 % アンモニアおよび 1 0 % アセトニトリルから 2 2 % アセトニトリルまで、 1 0 分間；検出器、 2 2 0 n m 、 2 5 4 n m ] により精製することによって、 ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 2 - ( エチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 5 - ( ( S ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 - オールを白色の固体として ( 7 0 . 3 m g 、 2 4 % ) ； ( E S 、 m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 319 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, D<sub>2</sub>O) 6.15(d, J=6.6Hz, 1H), 4.89(td, J=4.2, 44.1Hz, 1H), 4.48-4.39(m, 1H), 4.32-4.16(m, 2H), 3.9

10

20

30

40

50

5-3.90(m, 1H), 3.20-3.10(m, 2H), 1.02(t, J=7.5Hz, 3H); および(3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オールを白色の固体として得た(81.9mg、28%); (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 319.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, D<sub>2</sub>O) 6.24(d, J=6.6Hz, 1H), 4.92(ddd, J=2.7, 4.2, 50.7Hz, 1H), 4.37-4.26(m, 2H), 4.09-3.97(m, 2H), 3.19-3.07(m, 2H), 1.02(t, J=7.2Hz, 3H)。

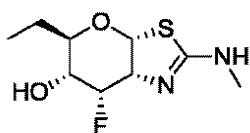
## 【0289】

(実施例42)

(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-5-エチル-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

## 【0290】

## 【化40】



t e r t - ブチル( ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 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 , 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 ( 5 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l ) の D C M ( 2 0 m L ) 中溶液に、 0 で、 D M P ( 7 4 6 m g 、 1 . 7 6 m m o l ) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、反応を混合した飽和した水性の N a H C O<sub>3</sub> ( 1 0 m L ) および N a<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ( 1 0 m L ) でクエンチした。生成した溶液を D C M ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下で濃縮することによって、粗製のアルデヒド t e r t - ブチル ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ホルミル - 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 ) カルバメートを得た。この粗製のアルデヒドを次のステップにおいてさらなる精製なしで使用した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.65(s, 1H), 7.39-7.29(m, 5H), 6.04(d, J=7.0Hz, 1H), 5.08(td, J=4.2, 46.7Hz, 1H), 4.84(d, J=11.4Hz, 1H), 4.64(d, J=11.4Hz, 1H), 4.55-4.49(m, 1H), 4.31(d, J=7.5Hz, 1H), 4.19-4.15(m, 1H), 3.30(s, 3H), 1.52(s, 9H)。

## 【0291】

上記粗原料 ( 1 . 1 7 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) 中溶液を、 1 0 で 3 時間、 M e M g C l ( 1 M 、 2 . 3 4 m L 、 2 . 3 4 m m o l ) で処理した。次いで反応を H<sub>2</sub>O ( 2 0 m L ) でクエンチし、 E t O A c ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製し、石油エーテル中 5 % ~ 2 0 % E t O A c で溶出することによって、 t e r t - ブチル ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ((S)-1-ヒドロキシエチル) - 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 ) カルバメートを淡黄色の油として得た ( 2 ステップにわたり、 2 7 3 m g 、 5 3 % )。( E S, m/z) [M+H]<sup>+</sup> 441.1; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.31(m, 5H), 6.21-6.03(m, 1H), 5.12-4.93(m, 2H), 4.65-4.42(m, 2H), 4.35-4.15(m, 2H), 3.96-3.65(m, 1H), 3.38-3.29(m, 3H), 1.57-1.54(m, 9H), 1.34-1.29(m, 3H)。

## 【0292】

上記物質 ( 1 5 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l ) の D C M ( 1 5 m L ) 中溶液に、 0 で、

ピリジン(107mg、1.36mmol)およびO-フェニルカルボノクロリドチオエート(248mg、1.45mmol)をゆっくりと加えた。室温で24時間攪拌後、反応を飽和した水性NaHCO<sub>3</sub>(20mL)でクエンチした。生成した溶液をDCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製し、石油エーテル中2%~5%EtOAcで溶出することによって、tert-ブチル(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-((S)-1-(フェノキシカルボノチオイルオキシ)エチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-2-イル(メチル)カルバメートを黄色の油として得た(116mg、59%)。 (ES, m/z) [M+H]<sup>+</sup> 577.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.46-7.29(m, 8H), 7.20-7.10(m, 2H), 6.23(d, J=7.5Hz, 1H), 5.58-5.52(m, 1H), 5.19-5.00(m, 1H), 4.93(d, J=11.1Hz, 1H), 4.68-4.60(m, 1H), 4.57(d, J=11.1Hz, 1H), 4.10-3.98(m, 2H), 3.29(s, 3H), 1.55(s, 9H), 1.38-1.34(m, 3H)。

## 【0293】

上記物質(110mg、0.19mmol)のトルエン(10mL)中溶液に、SnBu<sub>3</sub>H(277mg、0.95mmol)、AIBN(31mg、0.19mmol)を加えた。80℃で2時間攪拌後、溶媒を蒸留して除去することによって、残渣を得た。これを、シリカゲルカラムにより精製し、石油エーテル中2%~10%EtOAcで溶出することによって、tert-ブチル(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-5-エチル-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)カルバメートを淡黄色の油として得た(57mg、70%)。 (ES, m/z) [M+H]<sup>+</sup> 425.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.31(m, 5H), 6.12(d, J=7.5Hz, 1H), 5.19-5.01(m, 1H), 4.88(d, J=11.1Hz, 1H), 4.54(d, J=11.4Hz, 1H), 4.50-4.44(m, 1H), 3.73-3.64(m, 2H), 3.33(s, 3H), 1.58-1.49(m, 2H), 1.51(s, 9H), 0.93(t, J=7.5Hz, 3H)。

## 【0294】

上記物質(110mg、0.26mmol)のDCM(10mL)中溶液を、-78~-30℃で2時間、BCl<sub>3</sub>(1M、1.3mL、1.3mmol)で処理した。次いで反応をMeOH(10mL)でクエンチした。揮発物を蒸留して除去することによって、残渣を得た。これをMeOH(3mL)中に溶解し、濃縮アンモニアで中和した。真空下で濃縮後、粗生成物を、Prep-HPLCにより、以下の条件[(Agilent 1200):カラム、X-Bridge Prep-C18; 移動相、水と0.05%アンモニアおよび18%アセトニトリルから38%アセトニトリルまで、8分間; 検出器、220nm、254nm]により精製することによって、(3aR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-5-エチル-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(60.9mg、55%); (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 235.0; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, D<sub>2</sub>O) 6.19(d, J=6.3Hz, 1H), 4.89(td, J=3.3, 53.4Hz, 1H), 4.40-4.31(m, 1H), 3.83-3.70(m, 2H), 2.78(s, 3H), 1.74-1.65(m, 1H), 1.60-1.49(m, 1H), 0.85(t, J=7.5Hz, 3H)。

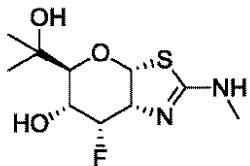
## 【0295】

(実施例43)

(3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR)-7-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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

## 【0296】

## 【化41】



tert - ブチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ホルミル - 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 ( 2 . 0 g 、 4 . 7 m m o l ) の無水 T H F ( 4 0 m L ) 中溶液に、 N<sub>2</sub> 下、 0 度で、 M e M g B r ( T H F / トルエン中 1 . 4 M 、 8 . 0 m L 、 1 1 . 2 m m o l ) を加えた。添加後、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を E t<sub>2</sub>O ( 5 0 m L ) で希釈し、次いで N a H C O<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 5 0 m L ) でクエンチした。有機層を採取し、水層を D C M ( 3 × 4 0 m L ) で抽出した。合わせた抽出物を無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を D C M ( 4 0 m L ) 中に溶解し、 B o c<sub>2</sub>O ( 2 . 0 g 、 9 . 2 m m o l ) を加えた。混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。濃縮後、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 2 から 3 : 2 ) により残渣を精製して、 tert - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 ) カルバメートをジアステレオマー混合物として得た ( 1 . 0 g 、 4 8 % )。

## 【0297】

上記物質 ( 1 . 0 g 、 2 . 3 m m o l ) の乾燥 D C M ( 2 0 m L ) 中溶液に、 D M P ( 1 . 2 g 、 2 . 8 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌し、次いで E t<sub>2</sub>O ( 8 0 m L ) で希釈した。セライトイケーキを介した濾過後、濾液を N a H C O<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 3 0 m L ) で洗浄し、採取した。水層を E t O A c ( 2 × 4 0 m L ) で抽出した。合わせた抽出物を N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 8 から 1 : 2 ) により残渣を精製して、 tert - ブチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 5 - アセチル - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 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 ) カルバメートを白色の固体として得た ( 0 . 4 9 g 、 4 9 % )。<sup>1</sup>H N M R ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.39-7.37 ( m , 2H ), 7.34-7.31 ( m , 2H ), 7.31-7.29 ( m , 1H ), 6.02 ( d , J = 7.1 Hz , 1H ), 5.15-5.04 ( m , 1H ), 4.84 ( d , J = 11.1 Hz , 1H ), 4.62 ( d , J = 11.1 Hz , 1H ), 4.54-4.51 ( m , 1H ), 4.25-4.20 ( m , 2H ), 3.33 ( s , 3H ), 2.23 ( s , 3H ), 1.54 ( s , 9H )。

## 【0298】

上記物質 ( 0 . 1 5 3 g 、 0 . 3 4 8 m m o l ) の無水 T H F ( 1 0 m L ) 中溶液に、 N<sub>2</sub> 下で、 M e M g B r ( T H F / トルエン中 1 . 4 M 、 0 . 5 0 m L 、 0 . 7 0 m m o l ) を加えた。添加後、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応を N a H C O<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 2 0 m L ) でクエンチし、次いで D C M ( 2 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた抽出物を無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を高真空下で乾燥させた。残渣および P M B ( 0 . 1 5 g 、 1 . 0 m m o l ) の乾燥 D C M ( 4 m L ) 中溶液に、 N<sub>2</sub> 下、 - 7 8 度で、 B C l<sub>3</sub> ( D C M 中 1 . 0 M 、 2 . 6 m L 、 2 . 6 m m o l ) を加えた。冷却浴の温度をゆっくりと室温に温めながら、混合物を約 5 時間攪拌した。反応混合物を - 7 8 度で冷却し、混合した M e O H / D C M でクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( M e O H / D C M 、 1 : 1 2 中 1 . 0 M の N H<sub>3</sub> ) により残渣を精製して、 ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 2 - ( メチ

10

20

30

40

50

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 - オールを白色の固体として得た ( 0 . 0 7 3 g 、 7 9 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.15(d, J=6.5Hz, 1H), 4.38-4.34(m, 1H), 4.11-4.07(m, 1H), 4.05-3.98(m, 1H), 3.68(dd, J=5.6, 7.1Hz), 2.84(s, 3H), 2.20-2.09(m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) 163.99, 126.24(q, J=280.7Hz), 91.08, 75.0(br.), 72.12(q, J=29.7Hz), 70.17, 67.00, 33.65, 30.80; MS、(ES、m/z) [M + H]<sup>+</sup> 265.1。

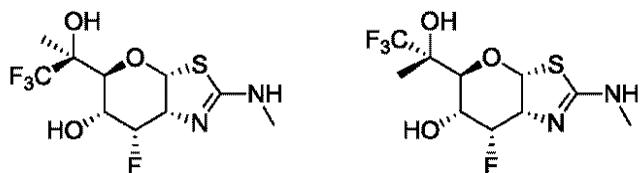
## 【0299】

(実施例44)および(実施例45)

(3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR) - 7 - フルオロ - 2 - (メチルアミノ) - 5 - ((S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - オールおよび(3aR, 5S, 6R, 7S, 7aR) - 7 - フルオロ - 2 - (メチルアミノ) - 5 - ((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - オール

## 【0300】

## 【化42】



20

tert - ブチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 5 - アセチル - 6 - (ベンジルオキシ) - 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 ( 0 . 3 1 0 g 、 0 . 7 0 4 mmol) および T M S C F<sub>3</sub> ( 0 . 2 9 9 g 、 2 . 1 0 mmol) の無水 THF ( 1 2 mL ) 中溶液に、 T B A F ( THF 中 1 . 0 M 、 0 . 0 4 0 mL 、 0 . 0 4 0 mmol ) を加えた。添加後、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。別のバッチの T B A F ( THF 中 1 . 0 M 、 1 . 2 mL 、 1 . 2 mmol ) を 0 度加え、混合物を室温でもう 2 時間攪拌した。次いで反応液をブライン ( 5 0 mL ) で希釈し、 E t O A c ( 2 × 3 0 mL ) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン、 1 : 1 0 から 1 : 2 ) により残渣を精製し、分離して、 tert - ブチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - 2 - イル) (メチル)カルバメート ( 0 . 1 7 8 g 、 5 0 % ) を白色の泡状物として、  $^1\text{H}$  NMR(主要な異性体)(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.28(m, 5H), 6.18(d, J=7.7Hz, 1H), 5.08(td, J=4.3, 45.6Hz, 1H), 4.92(d, J=10.7Hz, 1H), 4.67-4.60(m, 1H), 4.49(d, J=10.7Hz, 1H), 4.27-4.22(m, 1H), 3.66-3.92(m, 1H), 3.28(s, 3H), 3.05(s, br. 1H), 1.54(s, 9H), 1.38(s, 3H); および tert - ブチル ( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - フルオロ - 5 - ((S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - 2 - イル) (メチル)カルバメート ( 0 . 1 3 6 g 、 3 8 % ) を白色の泡状物として得た  $^1\text{H}$  NMR(マイナー異性体)(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.28(m, 5H), 6.19(d, J=7.7Hz, 1H), 5.05(td, J=4.3, 45.7Hz, 1H), 4.94(d, J=10.7Hz, 1H), 4.64-4.60(m, 1H), 4.49(d, J=10.7Hz, 1H), 4.26-4.24(m, 1H), 3.90(d, J = 7.5Hz, 1H), 3.29(s, 3H), 3.25(s, br. 1H), 1.54(s, 9H), 1.37(s, 3H). 各異性体に対する立体配置をランダムに振り分けた。

30

40

50

## 【0301】

t e r t - ブチル( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメート ( T M S C F<sub>3</sub> 添加ステップからの主要な異性体 ) ( 0 . 1 8 g 、 0 . 3 5 m m o l ) および P M B ( 0 . 1 5 g 、 1 . 0 m m o l ) の乾燥 D C M ( 5 m L ) 中溶液に、 N<sub>2</sub> 下、 - 7 8 で、 B C l<sub>3</sub> ( D C M 中 1 . 0 M 、 2 . 0 m L 、 2 . 0 m m o l ) を加えた。冷却浴の温度をゆっくりと室温に温めながら、混合物を約4時間攪拌した。反応混合物を - 7 8 で冷却し、混合した M e O H / D C M でクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( M e O H / D C M 、 1 : 1 3 中 1 . 0 M の N H<sub>3</sub> ) により残渣を精製して、 ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - オールを白色の固体として得た ( 0 . 0 8 6 g 、 7 7 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 600MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 6.37 ( d, J=6.7Hz, 1H ), 4.83 ( ddd, J=3.5, 4.6, 46.7Hz, 1H ), 4.61-4.57 ( m, 1H ), 4.33-4.30 ( m, 1H ), 3.90 ( d, J=6.9Hz ), 2.88 ( s, 3H ), 1.34 ( s, 3H ); <sup>13</sup>C NMR ( 150.9MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 165.55, 127.29 ( q, J=286.0Hz ), 90.86 ( d, J=8.4Hz ), 89.66 ( d, J=186.5Hz ), 76.23 ( d, J=4.0Hz ), 75.41 ( q, J=27.4Hz ), 72.65 ( d, J=16.6Hz ), 67.79 ( d, J=16.6Hz ), 30.84, 17.28; M S 、 ( E S 、 m / z ) [ M + H ]<sup>+</sup> 3 1 9 . 1 。

## 【0302】

t e r t - ブチル( ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 7 - フルオロ - 5 - ( ( S ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - 2 - イル ) ( メチル ) カルバメート ( T M S C F<sub>3</sub> 添加ステップからのマイナー異性体 ) ( 0 . 1 3 6 g 、 0 . 2 7 7 m m o l ) および P M B ( 0 . 1 0 g 、 0 . 6 8 m m o l ) の乾燥 D C M ( 5 m L ) 中溶液に、 N<sub>2</sub> 下、 - 7 8 で、 B C l<sub>3</sub> ( D C M 中 1 . 0 M 、 2 . 0 m L 、 2 . 0 m m o l ) を加えた。冷却浴の温度をゆっくりと室温に温めながら、混合物を約4時間攪拌した。反応混合物を - 7 8 で冷却し、混合した M e O H / D C M でクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲルで、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( M e O H / D C M 、 1 : 1 3 中 1 . 0 M の N H<sub>3</sub> ) により残渣を精製して、 ( 3 a R , 5 S , 6 R , 7 S , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 2 - ( メチルアミノ ) - 5 - ( ( S ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 - オールを白色の固体として得た ( 0 . 0 8 1 g 、 9 2 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 600MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 6.34 ( d, J=6.7Hz, 1H ), 4.84 ( ddd, J=3.5, 5.0, 46.3Hz, 1H ), 4.63-4.60 ( m, 1H ), 4.36-4.33 ( m, 1H ), 3.75 ( d, J=6.9Hz ), 2.88 ( s, 3H ), 1.35 ( s, 3H ); <sup>13</sup>C NMR ( 150.9MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 165.25, 127.26 ( q, J=287.0Hz ), 90.46 ( d, J=9.1Hz ), 89.55 ( d, J=186.4Hz ), 79.12 ( d, J=4.0Hz ), 75.77 ( q, J=27.3Hz ), 73.26 ( d, J=16.6Hz ), 67.35 ( d, J=16.9Hz ), 30.96, 18.72; M S 、 ( E S 、 m / z ) [ M + H ]<sup>+</sup> 3 1 9 . 1 。

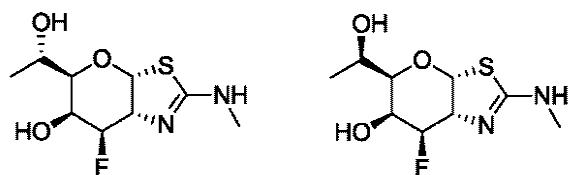
## 【0303】

( 実施例 4 6 ) および ( 実施例 4 7 )

( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 5 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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 - オールおよび ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 7 - フルオロ - 5 - ( ( R ) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 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

## 【0304】

## 【化43】



tert - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 7 R , 7 a R ) - 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 , 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 ( 2 . 57 g、5 . 72 mmol ) の乾燥 MeOH ( 50 mL ) 中溶液に、0 度、NaBH<sub>4</sub> ( 0 . 295 g、7 . 80 mmol ) を加えた。混合物を 0 度 20 分間攪拌後、ドライアイスのチップを加え、溶媒を蒸発させた。残渣を DCM ( 50 mL ) 中に溶解し、飽和した水性 NaHCO<sub>3</sub> ( 50 mL ) で洗浄した。有機層を採取し、水層を DCM ( 2 × 30 mL ) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / ヘキサン、1 : 10 から 1 : 3 ) により残渣を精製して、tert - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 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 , 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油として得た ( 0 . 95 g、37 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 6.11 ( d, J=6.7Hz, 1H ), 4.84 ( ddd, J=3.2, 6.7, 48.2Hz, 1H ), 4.45 ( td, J=6.7, 16.6Hz, 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 )。

## 【0305】

上記物質 ( 0 . 852 g、1 . 89 mmol ) および Bu<sub>4</sub>NI ( 0 . 070 g、0 . 189 mmol ) の無水 DMF ( 8 mL ) 中溶液に、0 度、NaH ( 鉛油中 60 %、0 . 945 g、2 . 36 mmol ) を加えた。NaH の添加後、反応混合物に、BnBr ( 0 . 646 g、3 . 78 mmol ) を加えた。室温で 16 時間攪拌後、混合物をブライン ( 60 mL ) で希釈し、Et<sub>2</sub>O ( 2 × 60 mL ) で抽出した。合わせた抽出物をブライン ( 60 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / ヘキサン、1 : 10 から 1 : 5 ) により残渣を精製して、tert - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 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 , 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 ) カルバメートを無色の粘着性の油として得た ( 0 . 980 g、95 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 500MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 7.38-7.29 ( m, 5H ), 5.98 ( d, J=6.0Hz, 1H ), 4.89 ( ddd, J=2.1, 7.1, 48.6Hz, 1H ), 4.87 ( d, J=11.8Hz, 1H ), 4.64 ( d, J=11.8Hz, 1H ), 4.43 ( td, J=6.6, 18.1Hz, 1H ), 4 . 17-4.10 ( m, 1H ), 4.01-3.98 ( m, 1H ), 3.81 ( dd, J=7.0, 10.5Hz, 1H ), 3.77-3.73 ( m, 1H ), 3.36 ( s, 3H ), 1.52 ( s, 9H ), 0.88 ( s, 9H ), 0.05 ( s, 6H )。

## 【0306】

上記物質 ( 0 . 980 g、1 . 81 mmol ) の THF ( 10 mL ) 中溶液に、0 度、TBAF ( THF 中 1 . 0 M、3 . 0 mL、3 . 0 mmol ) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、反応混合物をブライン ( 50 mL ) で希釈し、EtOAc ( 2 × 50 mL ) で抽出した。合わせた抽出物を無水の Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / ヘキサン、1 : 5 から 2 : 3 ) により残渣を精製して、tert - ブチル ( ( 3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 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 , 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 (0 . 7 9 g、1 0 0 %)。  
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39-7.32(m, 5H), 5.98(d, J=5.88Hz, 1H), 5.11(dd, J=2.9, 6.2, 48.6Hz, 1H), 4.88(d, J=11.6Hz, 1H), 4.61(d, J=11.6Hz, 1H), 4.45(td, J=6.0, 15.9Hz, 1H), 4.08-3.98(m, 2H), 3.92-3.88(m, 1H), 3.70(dd, J=4.6, 11.6Hz, 1H), 1.51(s, 9H)。

## 【0307】

上記物質 (0 . 7 9 0 g、1 . 8 5 mmol) の D C M (1 0 m L) 中溶液に、D M P (1 . 1 4 g、2 . 6 9 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物を E t<sub>2</sub>O (1 0 0 m L) で希釈し、セライトケーキを介して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c /ヘキサン、1 : 5 から 1 : 2) により残渣を精製して、tert - ブチル ((3 a R , 5 S , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - フルオロ - 5 - ホルミル - 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 (0 . 7 3 g、9 3 %)。  
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.76(d, J=3.1Hz, 1H), 7.39-7.31(m, 5H), 5.93(d, J=4.3Hz, 1H), 5.39(dd, J=1.8, 4.5, 48.7Hz, 1H), 4.85(d, J=11.6Hz, 1H), 4.66(d, J=11.6Hz, 1H), 4.28-4.20(m, 3H), 3.33(s, 3H), 1.53(s, 9H)。

## 【0308】

上記物質 (0 . 3 9 0 g、0 . 9 1 9 mmol) の無水 T H F (8 m L) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下で、M e M g B r (T H F /トルエン中 1 . 4 M、3 . 0 m L、4 . 2 mmol) を加えた。添加後、混合物を室温で2時間攪拌した。反応を飽和した水性Na H C O<sub>3</sub> (3 0 m L) でクエンチし、次いで E t O A c (4 0 m L) および D C M (2 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を D C M (5 m L) 中に溶解した。B o c<sub>2</sub>O (0 . 3 8 g、1 . 7 mmol) を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c /ヘキサン、1 : 1 0 から 1 : 2) により残渣を精製して、tert - ブチル ((3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 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 (0 . 1 1 6 g、2 9 %) を白色の固体として得て、<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39-7.33(m, 5H), 6.00(d, J=6.2Hz, 1H), 5.00(dd, J=2.8, 6.2, 48.4Hz, 1H), 4.94(d, J=11.5Hz, 1H), 4.65(d, J=11.5Hz, 1H), 4.48(td, J=6.6, 16.7Hz, 1H), 4.26-4.22(m, 1H), 4.08-4.04(m, 1H), 3.56(dd, J=3.1, 8.3Hz, 1H), 3.36(s, 3H), 1.51(s, 9H), 1.20(d, J=6.3Hz, 3H); tert - ブチル ((3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - フルオロ - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 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 (0 . 1 8 6 g、4 6 %) もまた白色の固体として単離した<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.30(m, 5H), 6.12(d, J=6.3Hz, 1H), 5.10-4.99(m, 1H), 4.96(d, J=11.8Hz, 1H), 4.61(d, J=11.8Hz, 1H), 4.54(td, J=6.6, 17.2Hz, 1H), 4.15-4.07(m, 2H), 3.60(dd, J=3.1, 6.3Hz, 1H), 3.48(s, 3H), 1.54(s, 9H), 1.08(d, J=6.3Hz, 3H)。

## 【0309】

tert - ブチル ((3 a R , 5 R , 6 S , 7 R , 7 a R ) - 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - フルオロ - 5 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 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 (0 . 1 1 6 g、0 . 2 6 4 mmol) および P M B (0 . 2 0 g、1 . 3 mmol) の無水 D C M (6 m L) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下、- 7 8 で、B C l<sub>3</sub> (D C M 中 1 . 0 M、1 . 2 m L、1 . 2 mmol) を加えた。冷却浴の温度をゆっくりと室温に温めながら、混合 50

物を約3時間攪拌した。反応混合物を-78で冷却し、混合したMeOH/DCMでクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー-(MeOH/DCM、1:10中1.0MのNH<sub>3</sub>)により残渣を精製して、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-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(0.064g, 97%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.43(dd, J=1.4, 6.5Hz, 1H), 4.51(ddd, J=3.2, 8.2, 48.2Hz, 1H), 4.35-4.32(m, 1H), 4.30-4.22(m, 1H), 4.03-3.96(m, 1H), 3.57(d, J=8.2Hz, 1H), 2.86(s, 3H), 1.20(d, J=6.3Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.40, 95.50(d, J=183.3Hz), 92.85(d, J=8.6Hz), 78.33(d, J=6.2Hz), 69.39(d, J=20.8Hz), 66.14(d, J=16.5Hz), 65.95(d, J=8.4Hz), 30.23, 20.71; MS、(ES、m/z) [M+H]<sup>+</sup> 251.1。

## 【0310】

tert-ブチル((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-2-イル)(メチル)カルバメート(0.180g、0.409mmol)およびPMB(0.20g、1.3mmol)の無水DCM(6mL)中溶液に、N<sub>2</sub>下、-78でBCl<sub>3</sub>(DCM中1.0M、2.0mL、2.0mmol)を加えた。冷却浴の温度をゆっくりと室温に温めながら、混合物を約3時間攪拌した。反応混合物を-78で冷却し、混合したMeOH/DCMでクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー-(MeOH/DCM、1:10中1.0MのNH<sub>3</sub>)により残渣を精製して、(3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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(0.092g, 90%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.45(dd, J=1.1, 6.4Hz, 1H), 4.59(ddd, J=3.2, 8.1, 48.0Hz, 1H), 4.30-4.22(m, 1H), 4.18-4.14(m, 1H), 4.08-4.02(m, 1H), 3.66(d, J=7.4Hz, 1H), 2.83(s, 3H), 1.22(d, J=6.8Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CD<sub>3</sub>O) δ 164.73, 95.14(d, J=183.0Hz), 92.31(d, J=8.7Hz), 79.15(d, J=6.2Hz), 69.62(d, J=20.7Hz), 67.98(d, J=2.9Hz), 67.56(d, J=16.7Hz), 30.28, 18.92; MS、(ES、m/z) [M+H]<sup>+</sup> 251.1。

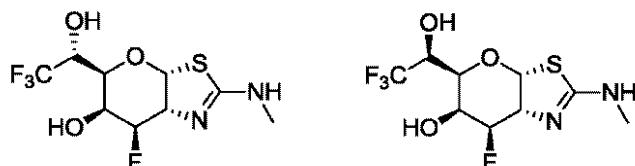
## 【0311】

(実施例48)および(実施例49)

(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オールおよび(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3, 2-d]チアゾール-6-オール

## 【0312】

## 【化44】



tert-ブチル((3aR, 5S, 6S, 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(0.320g、0.754)

mmol) および TMSCF<sub>3</sub> (0.208 g, 1.46 mmol) の無水 THF (8 mL) 中溶液に、TBAF (THF 中 1.0 M, 0.030 mL, 0.030 mmol) を加えた。添加後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。別のバッチの TBAF (THF 中 1.0 M, 1.0 mL, 1.0 mmol) を加え、混合物を室温でもう 2 時間攪拌した。次いで反応液を EtOAc (20 mL) およびブライン (30 mL) で希釈した。有機層を採取し、水層を EtOAc (20 mL) で抽出した。合わせて抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上で、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 : 10 から 1 : 2) により残渣を精製して、<sup>1</sup>H NMR に基づくジアステレオマーの 6.8 : 1 混合物を有する、tert-ブチル ((3aR, 5R, 6S, 7R, 7aR)-6-(ベンジルオキシ)-7-フルオロ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3,2-d] チアゾール-2-イル) (メチル)カルバメートを薄黄色の泡状物として得た。黄色の泡状物および PMB (0.20 g, 1.3 mmol) の無水 DCM (6 mL) 中溶液に、N<sub>2</sub> 下、-78°で、BCl<sub>3</sub> (DCM 中 1.0 M, 2.0 mL, 2.0 mmol) を加えた。冷却浴の温度をゆっくりと室温に温めながら、混合物を約 3 時間攪拌した。反応混合物を -78°で冷却し、混合した MeOH / DCM でクエンチし、次いで濃縮乾燥させた。シリカゲル上で、フラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM, 1 : 10 中 1.0 M の NH<sub>3</sub>) により残渣を精製して、<sup>1</sup>H NMR に基づくジアステレオマー比率 6.8 : 1 を有する、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3,2-d] チアゾール-6-オールを白色の固体として得た (0.118 g, 77%)。この混合物を、Prep-HPLC により、以下の条件：カラム、X Bridge Prep. C18、19 × 150 mm；移動相、水と 0.05% NH<sub>4</sub>OH および CH<sub>3</sub>CN (5% から 25%、10 分間)；検出器、UV 220 nm で分離することによって、(3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3,2-d] チアゾール-6-オール (より速く溶出する異性体) を白色固体として (6.5 mg, 2.8% 全収率)、<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.46(d, J=6.3 Hz, 1H), 4.66(td, J=3.0, 48.3 Hz, 1H), 4.44-4.42(m, 3H), 4.12(d, J=6.0 Hz, 1H), 2.85(s, 3H), MS、(ES, m/z) [M + H]<sup>+</sup> 305.0；および (3aR, 5S, 6S, 7R, 7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ [3,2-d] チアゾール-6-オール (よりゆっくりと溶出する異性体) を得た (6.5 mg, 2.8% 全収率)、<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 6.41(d, J=6.3 Hz, 1H), 4.63(td, J=3.3, 48.0 Hz, 1H), 4.36-4.19(m, 3H), 4.08-4.05(m, 1H), 2.85(s, 3H). (ES, m/z) [M + H]<sup>+</sup> 305.0。

## 【0313】

以下の実施例は、上記に概要が述べられているスキームおよび実施例と類似の手順に従い合成することができる。

## 【0314】

【表4-1】

表4

実施例	名称	構造
50	(3aR,5R,6S,7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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	
51	(3aR,5R,6R,7aR)-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-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	
52	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
53	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
54	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
55	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
56	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((R)-1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	

【0315】

【表4-2】

実施例	名称	構造
57	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(エチルアミノ)-7-フルオロ-5-((S)-1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	
58	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-5-(1,1,1-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-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	
59	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-2-(アセチジン-1-イル)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
60	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-2-(アセチジン-1-イル)-7-フルオロ-5-((R)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
61	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシエチル)-2-(ピロリジン-1-イル)-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	
62	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(ピロリジン-1-イル)-5-((R)-2,2,2-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
63	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-5-((R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシエチル)-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	

【0316】

【表4-3】

実施例	名称	構造
64	(3aR,5S,6R,7R,7aR)-5-((R)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-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	
65	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-5-((R)-2-フルオロ-1-ヒドロキシエチル)-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	
66	(3aR,5S,6R,7S,7aR)-5-((R)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-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	
67	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-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	
68	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-3,3-ジフルオロオロ-1-ヒドロキシプロピル)-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	
69	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-3,3,3-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシプロピル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
70	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)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	
71	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-シクロブチル(ヒドロキシ)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	

【0317】

【表4-4】

実施例	名称	構造
72	(3aR,5R,6R,7R,7aR)-5-((S)-シクロペンチル(ヒドロキシ)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	
73	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-5-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-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	
74	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-3,3-ジフルオロオロ-1-ヒドロキシプロピル)-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	
75	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-((S)-3,3,3-トリフルオロオロ-1-ヒドロキシプロピル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	
76	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-シクロプロピル(ヒドロキシ)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	
77	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-シクロブチル(ヒドロキシ)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	
78	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-5-((S)-シクロペンチル(ヒドロキシ)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	
79	(3aR,5R,6R,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-ビニル-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	

【0318】

【表4-5】

実施例	名称	構造
80	(3aR,5R,6S,7S,7aR)-7-フルオロ-2-(メチルアミノ)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-3aH-ピラノ[3,2-d]チアゾール-6-オール	

## 生物活性

10

O-GlcNAcアーゼ活性の阻害についての  $K_I$  値の測定のためのアッセイ  
 動力学的分析のための実験手順：ddH<sub>2</sub>O中に溶解した 2 mM の 4 - メチルウンベリフェリル N - アセチル - - D - グルコサミニドニ水和物 (Sigma M 2133) を基質として使用して、50 mM の NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、100 mM の NaCl および 0.1% BSA (pH 7.0) を含有する反応物中で酵素反応を行った。反応に使用した精製されたヒト O-GlcNAcアーゼ酵素の量は 0.7 nM であった。異なる濃度の試験化合物を反応開始前に酵素に加えた。反応を 96 - ウエルプレート内で、室温で実施し、基質の添加と共にこれを開始した。蛍光性生成物の生成を、60 秒ごとに 45 分間、励起 355 nm で、Tecan Infinite M 200 プレートリーダーで測定し、検量線を生成するために使用した 4 - メチルウンベリフェロン (Sigma M 1381) で、発光を 460 nm で検出した。シグモイドの用量応答曲線に対する検量線フィッティングアルゴリズムを使用して、生成物の生成の勾配を、試験およびプロットした化合物の各濃度について求めた。データの 4 つのパラメータロジスティック曲線フィットに対する値を求めた。

20

## 【0319】

Cheng - Prusoff 式を使用して  $K_I$  値を求めた；基質に対する O-GlcNAc アーゼの  $K_m$  は 0.2 mM であった。

## 【0320】

上記に記載されているアッセイにおいて、実施例 1 ~ 49 を試験し、O-GlcNAc アーゼの阻害に対する  $K_I$  値を 0.1 nM ~ 10 μM の範囲で示した。

30

-ヘキソサミニダーゼ活性の阻害についての  $K_I$  値の測定のためのアッセイ

動力学的分析のための実験手順：ddH<sub>2</sub>O中に溶解した 2 mM の 4 - メチルウンベリフェリル N - アセチル - - D - グルコサミニドニ水和物 (Sigma M 2133) を基質として使用して、50 mM の NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、100 mM の NaCl および 0.1% BSA (pH 7.0) を含有する反応物中で酵素反応を行った。反応に使用した精製されたヒト -ヘキソサミニダーゼ酵素の量は 24 nM であった。異なる濃度の試験化合物を反応開始前に酵素に加えた。反応を 96 - ウエルプレート内で、室温で実施し、基質の添加と共にこれを開始した。蛍光性生成物の生成を、60 秒ごとに 45 分間、励起 355 nm で、Tecan Infinite M 200 プレートリーダーで測定し、検量線を生成するために使用した 4 - メチルウンベリフェロン (Sigma M 1381) で、発光を 460 nm で検出した。シグモイドの用量応答曲線に対する検量線フィッティングアルゴリズムを使用して、生成物の生成の勾配を、試験およびプロットした化合物の各濃度について求めた。データの 4 つのパラメータロジスティック曲線フィットに対する値を求めた。

40

## 【0321】

Cheng - Prusoff 式を使用して、 $K_I$  値を求めた。

## 【0322】

本アッセイで試験した場合、本明細書中に記載されている化合物の多くは、10 nM ~ 100 μM より大きい範囲の -ヘキソサミニダーゼの阻害に対する  $K_I$  値を示している。

50

## 【0323】

-ヘキソサミニダーゼに対するO-GlcNAcアーゼの阻害についての選択性比率をここで定める：

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

一般的に、本明細書中に記載されている化合物は、約10~100000の範囲の選択性比率を示した。よって、多くの本発明の化合物は、-ヘキソサミニダーゼに対するO-GlcNAcアーゼの阻害について高い選択性を示す。

O-GlcNAcアーゼ活性を阻害する化合物に対する細胞活性の測定のためのアッセイ  
細胞タンパク質からO-GlcNAcを除去し、細胞内のO-GlcNAc化したタン  
パク質レベルの増加を結果として生じるO-GlcNAcアーゼの阻害。O-GlcNA  
c化したタンパク質の増加は、例えば、RL-2などのO-GlcNAc化したタンパク  
質に結合する抗体により測定することができる。O-GlcNAc化したタンパク質：R  
L-2抗体の相互作用の量は、酵素連結した免疫溶媒アッセイ（ELISA）手順で測定す  
ることができる。

## 【0324】

内因性レベルのO-GlcNAcアーゼを発現する様々な組織培養物細胞株を利用する  
ことができる；例として、ラットPC-12、およびヒトU-87、またはSK-N-S  
H細胞が挙げられる。このアッセイでは、ラットPC-12細胞を約10,000個の細  
胞／ウェルを有する96-ウェルプレート内にプレーティングした。試験する化合物は、  
DMSOの2または10mMの保存液中に溶解し、次いでTecanワークステーション  
を使用して、2段階プロセスで、DMSOおよび水で希釈した。細胞は、化合物濃度依存  
性応答を測定するために所望の阻害剤の最終濃度に到達するまで、希釈した化合物（1ウ  
エルの量を5.4μLから200μLへ）で24時間処理し、典型的には、10μMから  
開始する10の3倍希釈ステップを使用して、濃度応答曲線を求めた。細胞可溶化液を調  
製するために、化合物処理した細胞から培地を除去し、細胞をリン酸緩衝生理食塩水（P  
BS）で1回洗浄し、次いでプロテアーゼ阻害剤およびPMSFを有する50μLのPh  
osphatase試薬（Novagen Inc、Madison、WI）中に、室温  
で5分間溶解した。細胞可溶化液を採取し、新規プレートに移し、次いでこれをアッセイ  
プレートに直接コーティングするか、またはELISA手順で使用するまで-80に凍  
結した。所望する場合、BCA方法を使用し、20μLの試料を使用して、試料の全タン  
パク質濃度を求めた。

## 【0325】

100μL／ウェルの細胞可溶化液（プロテアーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、お  
よびPMSFを含有するPBSでの可溶化液の1:10希釈）で、4で一晩コーティン  
グした、ブラックのMaxisorp 96-ウェルプレート内で、アッセイのELISA  
部分を実施した。翌日、300μL／ウェルの洗浄緩衝液（0.1%Tween 20を有  
する、トリス緩衝生理食塩水）でこのウェルを3時間洗浄した。ウェルを、100μL／  
ウェルの遮断緩衝液（0.05%Tween 20および2.5%ウシ血清アルブミンを有  
するトリス緩衝生理食塩水）で遮断した。次いで各ウェルを300μL／ウェルの洗浄緩  
衝液で2回洗浄した。遮断緩衝液中で1:1000に希釈した、抗O-GlcNAc抗体  
RL-2（Abcam、Cambridge、MA）を、100μL／ウェル加えた。プレートを密封し、穏やかに振盪しながら37で2時間インキュベートした。次いでウェルを300μL／ウェルの洗浄緩衝液で3回洗浄した。結合したRL-2の量を検出する  
ために、セイヨウワサビペルオキシダーゼ（HRP）コンジュゲートしたヤギ抗マウス二  
次抗体（遮断緩衝液中で1:3000に希釈）を100μL／ウェル加えた。穏やかに振  
盪しながら、37で60分間プレートをインキュベートした。次いで、300μL／ウ  
エル洗浄緩衝液で各ウェルを3回洗浄した。検出試薬、100μL／ウェルのAmp1e  
x Ultra Red試薬（30μLの10mM Amp1ex Ultra Red  
保存液を、18μLの3%過酸化水素、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を有する10mLのPBSに添加するこ  
とによって調製）を加えた。検出反応物を室温で15分間インキュベートし、次いで53

10

20

30

40

50

0 nmでの励起および590 nmでの発光で読み出した。

【0326】

ELISAアッセイで検出した、O-GlcNAc化したタンパク質の量を、シグモイドの用量応答曲線に対する検量線フィッティングアルゴリズムを使用して試験化合物の各濃度に対してプロットした。曲線の屈曲点が試験化合物に対する作用強度値である、データの4パラメータロジスティック曲線フィットに対する値を求めた。

見かけ浸透率( $P_{app}$ )の測定のためのアッセイ

見かけ浸透率( $P_{app}$ )を求めるために、LLC-PK1細胞中の2方向性輸送を評価した。LLC-PK1細胞は、堅い単分子膜を形成することができ、したがってこれを使用することによって、基底側から頂端側(B-A)および頂端側から基底側(A-B)への化合物のベクトル輸送を査定することができる。

【0327】

$P_{app}$ を求めるために、LLC-PK1細胞を、96-ウェルトランスウェル培養物プレート(Millipore)内で培養した。試験化合物(1 μM)を含有する溶液を、10 mMのHEPESを有するHank平衡塩類溶液中に調製した。基質溶液(150 μL)を、培養物プレートの頂端側(A)または基底側(B)のコンパートメントのいずれかに加え、緩衝液(150 μL)を、化合物を含有するコンパートメントの反対のコンパートメントに加えた。 $t = 3$ 時間において、50 μLの試料を、試験化合物を与えた単分子膜の両側から除去し、96ウェルプレート内に置き、シンチラント(200 μL)または内部標準(100 μLのラベトロール1 μM)を試料に加え、MicroBeta

Wallac Triluxシンチレーションカウンター(Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA)内での液体シンチレーションカウントにより、またはLCMS/MS(Applied Biosystems SCIEX API 5000三連四重極質量分析器)により濃度を求めた。 $[^3\text{H}]$ Verapamil(1 μM)をポジティブコントロールとして使用した。実験を3回重複して実施した。

【0328】

$t = 3$ 時間で採取した試料について、以下の式で見かけ浸透率、 $P_{app}$ を計算した：

【0329】

【化45】

$$P_{app} = \frac{\frac{\text{受容体チャンバーの量}}{\text{膜の面積 } (\text{cm}^2)} \times \frac{\text{濃度の}\Delta}{\text{時間の}\Delta (\text{秒})}}{\left[ \frac{\text{受容体チャンバーの量}}{\text{膜の面積 } (\text{cm}^2)} \times \frac{\text{濃度の}\Delta}{\text{時間の}\Delta (\text{秒})} \right] + \left[ \frac{\text{受容体チャンバーの量}}{\text{膜の面積 } (\text{cm}^2)} \times \frac{\text{濃度の}\Delta}{\text{時間の}\Delta (\text{秒})} \right]}$$

式中、受容体チャンバーの量は、0.15 mLであり；膜の面積は、0.11 cm<sup>2</sup>であり；初濃度は、 $t = 3$ 時間で、ドナー内で測定した濃度と、レシーバーコンパートメント内で測定した濃度との合計であり；濃度のΔは、3時間でのレシーバーコンパートメント内の濃度であり；時間のΔは、インキュベーション時間( $3 \times 60 \times 60 = 10800$ 秒)であった。 $P_{app}$ は、 $10^{-6}$  cm<sup>2</sup>/秒として表示した。 $P_{app}$ (LLC-PK1細胞)は、 $t = 3$ 時間での、AからBへの輸送に対する $P_{app}$ およびBからAへの輸送に対する $P_{app}$ の平均である：

【0330】

【化46】

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

上記に記載されている、結合、細胞ベースの、浸透率アッセイからの代表的なデータが以下の表に示されている。本発明のある化合物は、これらのアッセイの1つもしくは複数において、優れた作用強度または浸透率を示した。比較のため、最初の2つの表の記入事

10

20

30

40

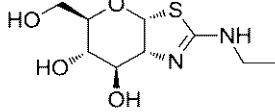
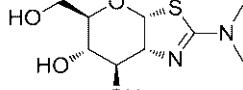
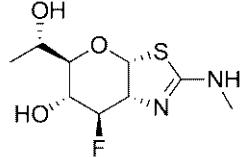
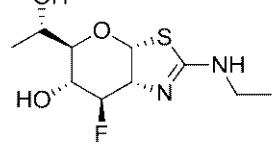
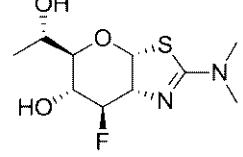
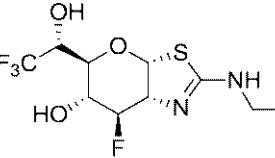
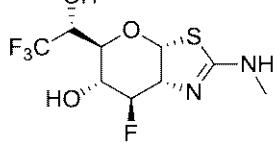
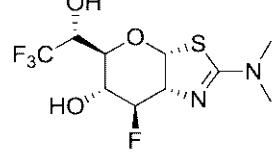
50

項は、WO 2008 / 025170 に開示されている化合物 (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 - ジオールに対するデータを示している。

【0331】

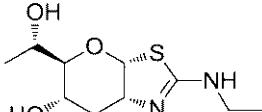
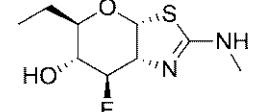
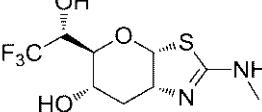
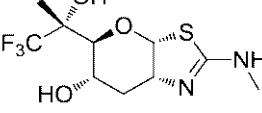
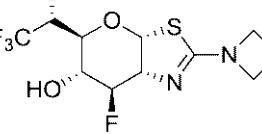
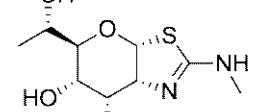
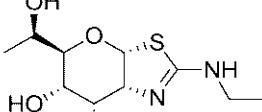
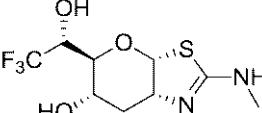
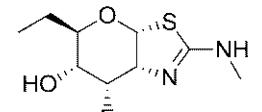
【表5-1】

表5

実施例	構造	細胞ベースの ELISA $E_{C_{50}}$ (nM)	蛍光ベースのh OGA Ki(nM)	Papp、LLC-PK 1細胞 ( $10^{-6}$ cm/s)
N/A		13	0.4	< 1.0
N/A		10	0.3	< 1.0
1		13	1.1	3.3
3		ND	12	5.2
5		ND	16	14
7		ND	16	15
9		74	3.5	6.6
11		ND	9.5	23

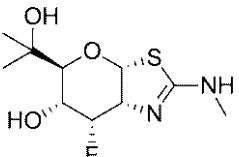
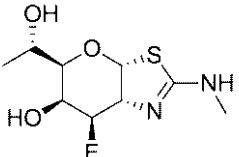
【0332】

【表 5 - 2】

実施例	構造	細胞ベースの ELISA $E_{C_{50}}$ (nM)	蛍光ベースのh OGA Ki(nM)	Papp、LLC-PK 1細胞 ( $10^{-6}$ cm/s)
13		ND	26	2.3
15		ND	156	34
20		50	3.5	3.4
29		ND	492	ND
32		ND	13	21
34		5.2	0.3	1.9
37		ND	266	2.1
38		9.1	0.7	3.7
42		ND	50	ND

【0 3 3 3】

【表5-3】

実施例	構造	細胞ベースの ELISA		蛍光ベースのh OGA Ki(nM)	Papp、LLC-PK 1細胞 (10 <sup>-6</sup> cm/s)
		EC <sub>50</sub> (nM)			
43		ND		390	2.4
46		ND		562	ND

本発明は、1つもしくは複数の実施形態に関して記載されてきた。しかし、特許請求の範囲において定義された本発明の範囲から逸脱することなく、いくつかの変形および修正を加えることができる当業者には明らかであろう。

## 【0334】

## 参照文献

1. C.R. Torres, G.W. Hart, J Biol Chem 1984, 259, 3308-17.
2. R.S. Haltiwanger, G.D. Holt, and G.W. Hart, J Biol Chem 1990, 265, 2563-8.
3. L.K. Kreppel, M.A. Blomberg, and G.W. Hart, J Biol Chem 1997, 272, 9308-15.
4. W.A. Lubas, et al., J Biol Chem 1997, 272, 9316-24.
5. W.A. Lubas, J.A. Hanover, J Biol Chem 2000, 275, 10983-8.
6. D.L. Dong, G.W. Hart, J Biol Chem 1994, 269, 19321-30.
7. Y. Gao, et al., J Biol Chem 2001, 276, 9838-45.
8. E.P. Roquemore, et al., Biochemistry 1996, 35, 3578-86.
9. S.P. Jackson, R. Tjian, Cell 1988, 55, 125-33.
10. W.G. Kelly, M.E. Dahmus, and G.W. Hart, J Biol Chem 1993, 268, 10416-24.
11. M.D. Roos, et al., Mol Cell Biol 1997, 17, 6472-80.
12. N. Lamarre-Vincent, L.C. Hsieh-Wilson, J Am Chem Soc 2003, 125, 6612-3.
13. F. Zhang, et al., Cell 2003, 115, 715-25.
14. K. Vosseller, et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2002, 99, 5313-8.
15. W.A. Lubas, et al., Biochemistry 1995, 34, 1686-94.
16. L.S. Griffith, B. Schmitz, Biochem Biophys Res Commun 1995, 213, 424-31.
17. R.N. Cole, G.W. Hart, J Neurochem 1999, 73, 418-28.
18. I. Braidman, et al., Biochem J 1974, 143, 295-301.
19. R. Ueno, C.S. Yuan, Biochim Biophys Acta 1991, 1074, 79-84.
20. C. Toleman, et al., J Biol Chem 2004, 279, 53665-73.
21. F. Liu, et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2004, 101, 10804-9.
22. T.Y. Chou, G.W. Hart, Adv Exp Med Biol 2001, 491, 413-8.
23. M. Goedert, et al., Neuron 1992, 8, 159-68.

24. M. Goedert, et al., *Neuron* 1989, 3, 519-26.
25. E. Kopke, et al., *J Biol Chem* 1993, 268, 24374-84.
26. H. Ksiezik-Reding, W.K. Liu, and S.H. Yen, *Brain Res* 1992, 597, 209-19.
27. P.V. Arriagada, et al., *Neurology* 1992, 42, 631-9.
28. K.P. Riley, D.A. Snowdon, and W.R. Markesberry, *Ann Neurol* 2002, 51, 567-77.
29. I. Alafuzoff, et al., *Acta Neuropathol (Berl)* 1987, 74, 209-25.
30. C.X. Gong, et al., *J Neural Transm* 2005, 112, 813-38.
31. K. Iqbal, et al., *J Neural Transm Suppl* 2002, 309-19. 10
32. K. Iqbal, et al., *J Mol Neurosci* 2003, 20, 425-9.
33. W. Noble, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102, 6990-5.
34. S. Le Corre, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103, 9673-8.
35. S.J. Liu, et al., *J Biol Chem* 2004, 279, 50078-88.
36. G. Li, H. Yin, and J. Kuret, *J Biol Chem* 2004, 279, 15938-45.
37. T.Y. Chou, G.W. Hart, and C.V. Dang, *J Biol Chem* 1995, 270, 18961-5.
38. X. Cheng, G.W. Hart, *J Biol Chem* 2001, 276, 10570-5.
39. X. Cheng, et al., *Biochemistry* 2000, 39, 11609-20. 20
40. L.S. Griffith, B. Schmitz, *Eur J Biochem* 1999, 262, 824-31.
41. K. Kamemura, G.W. Hart, *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2003, 73, 107-36.
42. L. Wells, et al., *J Biol Chem* 2004, 279, 38466-70.
43. L. Bertram, et al., *Science* 2000, 290, 2302-3.
44. S. Hoyer, et al., *Journal of Neural Transmission* 1998, 105, 423-438.
45. C.X. Gong, et al., *Journal of Alzheimers Disease* 2006, 9, 1-12.
46. W.J. Jagust, et al., *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1991, 11, 323-330. 30
47. S. Hoyer, *Experimental Gerontology* 2000, 35, 1363-1372.
48. S. Hoyer, in *Frontiers in Clinical Neuroscience: Neurodegeneration and Neuroprotection*, Vol. 541, 2004, 135-152.
49. R.N. Kalaria, S.I. Harik, *Journal of Neurochemistry* 1989, 53, 1083-1088.
50. I.A. Simpson, et al., *Annals of Neurology* 1994, 35, 546-551.
51. S.M. de la Monte, J.R. Wands, *Journal of Alzheimers Disease* 2005, 7, 45-61.
52. X.W. Zhu, G. Perry, and M.A. Smith, *Journal of Alzheimers Disease* 2005, 7, 81-84. 40
53. J.C. de la Torre, *Neurological Research* 2004, 26, 517-524.
54. S. Marshall, W.T. Garvey, and R.R. Traxinger, *Faseb J* 1991, 5, 3031-6.
55. S.P. Iyer, Y. Akimoto, and G.W. Hart, *J Biol Chem* 2003, 278, 5399-409.
56. K. Brickley, et al., *J Biol Chem* 2005, 280, 14723-32.
57. S. Knapp, C.H. Yang, and T. Haimowitz, *Tetrahedron Letters* 2002, 43, 7101-7104.
58. S.P. Iyer, G.W. Hart, *J Biol Chem* 2003, 278, 24608-16.
59. M. Jinek, et al., *Nat Struct Mol Biol* 2004, 11, 1001-7. 50

60. K. Kamemura, et al., *J Biol Chem* 2002, 277, 19229-35.
61. Y. Deng, et al., *FASEB J.* 2007, f j.07-8309com.
62. L.F. Lau, et al., *Curr Top Med Chem* 2002, 2, 395-415.
63. M.P. Mazanetz, P.M. Fischer, *Nature Reviews Drug Discovery* 2007, 6, 464-479.
64. S.A. Yuzwa, et al., *Nat Chem Biol* 2008, 4, 483-490.
65. P. Bounelis, et al., *Shock* 2004, 21 170 Suppl. 2, 58-58.
66. N. Fulop, et al., *Circulation Research* 2005, 97, E28-E28.
67. J. Liu, R.B. Marchase, and J.C. Chatham, *Faseb Journal* 2006, 20, A317-A317. 10
68. R. Marchase, et al., *PCT Int. Appl.* WO 2006016904 2006.
69. N. Fulop, et al., *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2004, 37, 286-287.
70. N. Fulop, et al., *Faseb Journal* 2005, 19, A689-A690.
71. J. Liu, R.B. Marchase, and J.C. Chatham, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2007, 42, 177-185.
72. L.G. Not, et al., *Faseb Journal* 2006, 20, A1471-A1471.
73. S.L. Yang, et al., *Shock* 2006, 25, 600-607.
74. L.Y. Zou, et al., *Faseb Journal* 2005, 19, A1224-A1224.
75. R.B. Marchase, et al., *Circulation* 2004, 110, 1099-1099. 20
76. J. Liu, et al., *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2006, 40, 303-312.
77. J. Liu, J.C. Chatham, and R.B. Marchase, *Faseb Journal* 2005, 19, A691-A691.
78. T. Nagy, et al., *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2006, 290, C57-C65.
79. N. Fulop, R.B. Marchase, and J.C. Chatham, *Cardiovascular Research* 2007, 73, 288-297.
80. T. Lefebvre, et al., *Expert Review of Proteomics* 2005, 2, 265-275. 30
- .
81. B. Henrissat, A. Bairoch, *Biochem J* 1993, 293 (Pt 3), 781-8.
82. B. Henrissat, A. Bairoch, *Biochem J* 1996, 316 (Pt 2), 695-6.
83. L. Wells, K. Vosseller, and G.W. Hart, *Science* 2001, 291, 2376-8.
84. J.A. Hanover, *FASEB J* 2001, 15, 1865-76.
85. D.A. McClain, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99, 10695-9.
86. P.J. Yao, P.D. Coleman, *J Neurosci* 1998, 18, 2399-411.
87. W.H. Yang, et al., *Nature Cell Biology* 2006, 8, 1074-U53.
88. B. Triggs-Raine, D.J. Mahuran, and R.A. Gravel, *Adv Genet* 2001, 44, 199-224. 40
89. D. Zhou, et al., *Science* 2004, 1786-89.
90. G. Legler, et al., *Biochim Biophys Acta* 1991, 1080, 89-95.
91. M. Horsch, et al., *Eur J Biochem* 1991, 197, 815-8.
92. J. Liu, et al., *Chem Biol* 2001, 8, 701-11.
93. S. Knapp, et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 6804-6805.
94. V.H. Lillelund, et al., *Chem Rev* 2002, 102, 515-53.
95. R.J. Konrad, et al., *Biochem J* 2001, 356, 31-41.
96. K. Liu, et al., *J Neurochem* 2004, 89, 1044-55.
97. G. Parker, et al., *J Biol Chem* 2004, 279, 20636-42.
98. E.B. Arias, J. Kim, and G.D. Cartee, *Diabetes* 2004, 53, 921-30. 50

99. A. Junod, et al., Proc Soc Exp Biol Med 1967, 126, 201-5.
100. R.A. Bennett, A.E. Pegg, Cancer Res 1981, 41, 2786-90.
101. K.D. Kroncke, et al., Biol Chem Hoppe Seyler 1995, 376, 179-85.
102. H. Yamamoto, Y. Uchigata, and H. Okamoto, Nature 1981, 294, 284-6.
103. K. Yamada, et al., Diabetes 1982, 31, 749-53.
104. V. Burkart, et al., Nat Med 1999, 5, 314-9.
105. M.D. Roos, et al., Proc Assoc Am Physicians 1998, 110, 422-32.
106. Y. Gao, G.J. Parker, and G.W. Hart, Arch Biochem Biophys 2000, 383, 296-302. 10
107. R. Okuyama, M. Yachi, Biochem Biophys Res Commun 2001, 287, 366-71.
108. N.E. Zachara, et al., J Biol Chem 2004, 279, 30133-42.
109. J.A. Hanover, et al., Arch Biochem Biophys 1999, 362, 38-45.
110. K. Liu, et al., Mol Cell Endocrinol 2002, 194, 135-46.
111. M.S. Macauley, et al., J Biol Chem 2005, 280, 25313-22.
112. B.L. Mark, et al., J Biol Chem 2001, 276, 10330-7.
113. R.S. Haltiwanger, K. Grove, and G.A. Philipsberg, J Biol Chem 1998, 273, 3611-7.
114. D.J. Miller, X. Gong, and B.D. Shur, Development 1993, 118, 1279 20 -89.
115. L.Y. Zou, et al., Shock 2007, 27, 402-408.
116. J.B. Huang, A.J. Clark, and H.R. Petty, Cellular Immunology 2007, 245, 1-6.
117. N.E. Zachara, et al., Abstract 418 in Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research. Honolulu, Hawaii, 2004.
118. L.Y. Zou, et al., Faseb Journal 2006, 20, A1471-A1471.
119. V. Champattanachai, R.B. Marchase, and J.C. Chatham, American Journal of Physiology-Cell Physiology 2007, 292, C178-C187. 30
120. V. Champattanachai, R.B. Marchase, and J.C. Chatham, American Journal of Physiology-Cell Physiology 2008, 294, C1509-C1520.
121. I. Khlistunova, et al., Current Alzheimer Research 2007, 4, 544-546.
122. P. Friedhoff, et al., Biochemistry 1998, 37, 10223-10230.
123. M. Pickhardt, et al., Journal of Biological Chemistry 2005, 280, 3628-3635.

---

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	11/06	(2006.01) A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	11/02	(2006.01) A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	11/00	(2006.01) A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01) A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	19/02	(2006.01) A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	37/02	(2006.01) A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	37/06	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	21/00	(2006.01) A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	17/00	(2006.01) A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	17/06	(2006.01) A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	21/04	(2006.01) A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	13/12	(2006.01) A 6 1 P 21/04
A 6 1 P	5/14	(2006.01) A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	1/04	(2006.01) A 6 1 P 5/14
A 6 1 P	17/04	(2006.01) A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	9/00	(2006.01) A 6 1 P 17/04
A 6 1 P	25/08	(2006.01) A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01) A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	25/28	(2006.01) A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/20	(2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	25/14	(2006.01) A 6 1 P 25/20
A 6 1 P	25/16	(2006.01) A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	25/18	(2006.01) A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/02	(2006.01) A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	27/06	(2006.01) A 6 1 P 25/02
C 1 2 N	9/99	(2006.01) A 6 1 P 27/06 A 6 1 P 9/10 1 0 3 C 1 2 N 9/99

(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 リ, トン - シュアン

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, アレクトス セラピューティクス インコーポレイテッド 気付

(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, アレクトス セラピューティクス インコーポレイテッド 気付  
(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ビー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, アレクトス セラピューティクス インコーポレイテッド 気付  
(72)発明者 ジョウ, ユアンシ  
カナダ国 ブイ5エー 4ビー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, アレクトス セラピューティクス インコーポレイテッド 気付  
(72)発明者 ジュー, ヨンバオ  
カナダ国 ブイ5エー 4ビー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, アレクトス セラピューティクス インコーポレイテッド 気付  
(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, メルク シャープ アンド ドーム コーポレーション 気付

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2010-501598(JP,A)  
特許第5861194(JP,B2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 1/00 - 99/00  
A61K 31/33 - 33/44  
A61P 1/00 - 43/00  
C12N 9/99  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )