

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成31年4月25日 (2019.4.25)

【公表番号】特表2018-510159(P2018-510159A)

【公表日】平成30年4月12日 (2018.4.12)

【年通号数】公開・登録公報2018-014

【出願番号】特願2017-549199(P2017-549199)

【国際特許分類】

C 0 7 D 225/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

C 0 7 D 267/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/395 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/21 (2006.01)

A 6 1 K 39/29 (2006.01)

G 0 1 N 33/569 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 225/02

A 6 1 P 31/20

A 6 1 P 1/16

C 0 7 D 267/22 C S P

A 6 1 K 31/395

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 38/21

A 6 1 K 39/29

G 0 1 N 33/569 L

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月15日 (2019.3.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

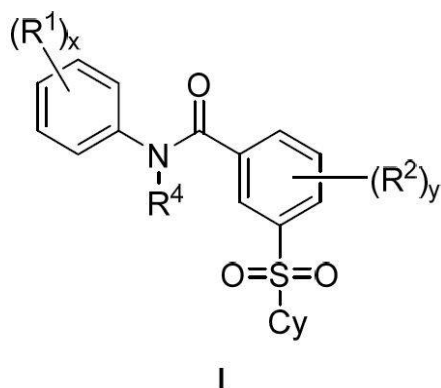
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



の化合物、又はその医薬的に許容される塩であって、
式中、

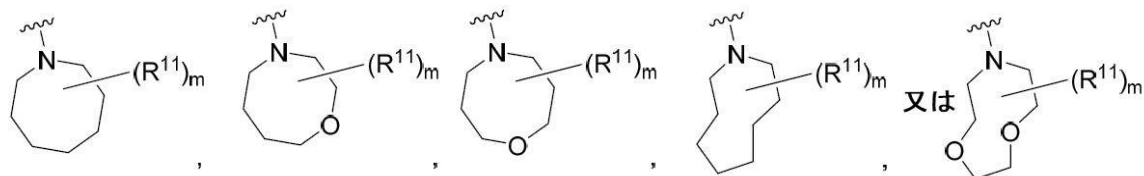
R^4 は、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^1 は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO₂、-H₂PO₄、-C₁~C₆ アルキル、-O-C₁~C₆ アルキル、-C₁~C₆ ヘテロアルキル、-O-C₁~C₆ ヘテロアルキル、-C₃~C₁₀ シクロアルキル、-C₃~C₁₀ ヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀ アリール、C₅~C₉ ヘテロアリール、-C₁~C₄ アルキル-(C₃~C₁₀ シクロアルキル)、-C₁~C₄ アルキル-(C₃~C₁₀ ヘテロシクロアルキル)、-C₁~C₄ アルキル-(C₆~C₁₀ アリール)、又は -C₁~C₄ アルキル-(C₅~C₉ ヘテロアリール) であり、式中、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意にハロ、-OH、-CN、又は -NO₂ で 1~5 回置換され、

R^2 は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO₂、 R^6 、又は OR^6 であり、式中、 R^6 は、各出現で独立して、-C₁~C₆ アルキル、-C₁~C₆ ヘテロアルキル、-C₃~C₁₀ シクロアルキル、-C₃~C₁₀ ヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀ アリール、C₅~C₉ ヘテロアリール、-C₁~C₄ アルキル-(C₃~C₁₀ シクロアルキル)、-C₁~C₄ アルキル-(C₃~C₁₀ ヘテロシクロアルキル)、-C₁~C₄ アルキル-(C₆~C₁₀ アリール)、又は -C₁~C₄ アルキル-(C₅~C₉ ヘテロアリール) であり、式中、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意にハロ、-OH、-CN、又は -NO₂ で 1~5 回置換され、

Cy は、

【化 2】



であり、

式中、

R^{11} は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO₂、-C₁~C₆ アルキル、-O-C₁~C₆ アルキル、-C₁~C₆ ヘテロアルキル、-O-C₁~C₆ ヘテロアルキル、-C₃~C₁₀ シクロアルキル、-C₃~C₁₀ ヘテロシクロアルキル、C₆~C₁₀ アリール、C₅~C₉ ヘテロアリール、-C₁~C₄ アルキル-(C₃~C₁₀ シクロアルキル)、-C₁~C₄ アルキル-(C₃~C₁₀ ヘテロシクロアルキル)、-

C₁ ~ C₄ アルキル - (C₆ ~ C₁₀ アリール)、又は - C₁ ~ C₄ アルキル - (C₅ ~ C₉ ヘテロアリール) であり、式中、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意にハロ、- OH、- CN、又は - NO₂ で 1 ~ 5 回置換され、あるいは 2 つの R^{1 1} 基が、それらが結合している炭素と共に合わさって環状ホスフェート環を形成し、

m は、0、1、2、3、又は 4 であり、

x は、0、1、2、3、4、又は 5 であり、

y は、0、1、2、3、又は 4 である、化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

式中、

R⁴ は、H であり、

m は、0、1、2、又は 3 であり、

x は、0、1、2、又は 3 であり、

y は、0、1、2、又は 3 である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

式中、

R¹ は、各出現で独立して、- OH、ハロ、- CN、- NO₂、- C₁ ~ C₆ アルキル、- O - C₁ ~ C₆ アルキル、- C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、- O - C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、- C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、- C₃ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキル、- C₁ ~ C₄ アルキル - (C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル)、又は - C₁ ~ C₄ アルキル - (C₃ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキル) であり、式中、アルキル基は、任意にハロ、又は - OH で 1 ~ 5 回置換される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

式中、

R² は、各出現で独立して、- OH、ハロ、- CN、- NO₂、R⁶、又は OR⁶ であり、式中、R⁶ は、各出現で独立して、- C₁ ~ C₆ アルキル、- C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、- C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、- C₃ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキル、- C₁ ~ C₄ アルキル - (C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル)、又は - C₁ ~ C₄ アルキル - (C₃ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキル) であり、式中、アルキル基は、任意にハロ、又は - OH で 1 ~ 5 回置換される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

式中、

R^{1 1} は、各出現で独立して、- OH、ハロ、- CN、- NO₂、- C₁ ~ C₆ アルキル、- O - C₁ ~ C₆ アルキル、- C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、- O - C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、- C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、- C₃ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキル、- C₁ ~ C₄ アルキル - (C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル)、又は - C₁ ~ C₄ アルキル - (C₃ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキル) であり、式中、アルキル基は、任意にハロ、又は - OH で 1 ~ 5 回置換される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

式中、

R^{1 1} は、各出現で独立して、- OH、ハロ、- C₁ ~ C₆ アルキル、- C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、- C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、又は - C₃ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

式中、

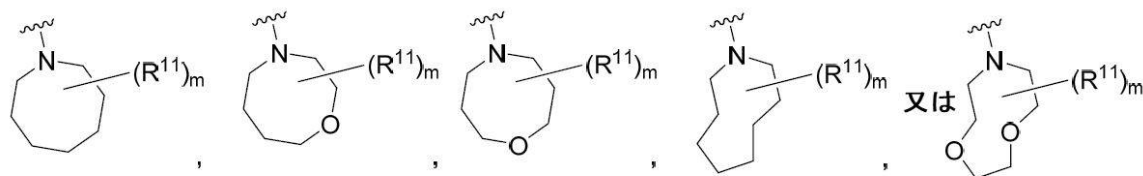
R^4 は、H であり、

各 R^1 は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO₂、又は -C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R^2 は、-OH、ハロ、-C₁ ~ C₆ アルキル、-C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、-C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、及び -C₃ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキルから選択され、式中、アルキル基及びシクロアルキル基は、任意にハロで 1 ~ 5 回置換され、

Cy は、

【化 3】



であり、

式中、

R^{11} は、各出現で独立して、-OH、又はハロであり、

m は、0、1、又は 2 であり、

x は、0、1、2、又は 3 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

式中、

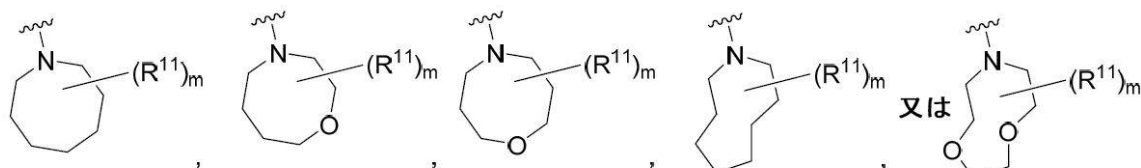
R^4 は、H であり、

各 R^1 は、各出現で独立して、-OH、又はハロであり、

R^2 は、-OH、ハロ、及び -C₁ ~ C₆ アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで 1 ~ 5 回置換され、

Cy は、

【化 4】



であり、

式中、

R^{11} は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-C₁ ~ C₆ アルキル、-C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、-C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、又は -C₃ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキルであり、

m は、0、1、又は 2 であり、

x は、0、1、2、又は 3 である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

式中、

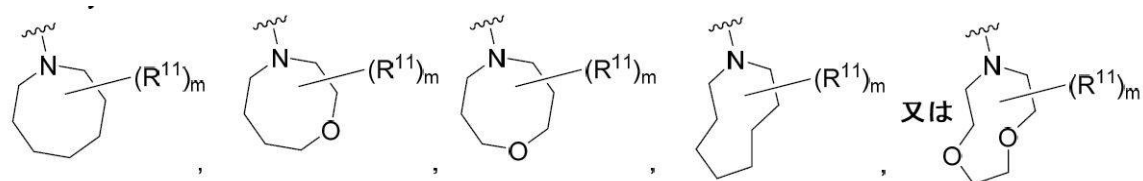
R^4 は、H であり、

各 R^1 は、各出現で独立して、-OH、又はハロであり、

R^2 は、ハロ、及び -C₁ ~ C₃ アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで 1 ~ 3 回置換され、

Cyは、

【化5】



であり、

式中、

R^{11} は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-C₁~C₃アルキル、-C₁~C₄ヘテロアルキル、-C₃~C₇シクロアルキル、又は-C₃~C₇ヘテロシクロアルキルであり、

mは、0、1、又は2であり、

xは、0、1、2、又は3である、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項10】

式中、

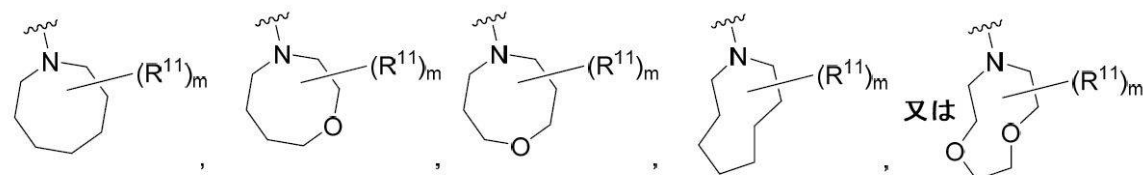
R^4 は、Hであり、

各 R^1 は、各出現で独立して、ハロであり、

R^2 は、ハロ、及び-C₁アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで1~3回置換され、

Cyは、

【化6】



であり、

式中、

R^{11} は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-C₁~C₃アルキル、又は-C₃~C₇シクロアルキルであり、

mは、0、1、又は2であり、

xは、2又は3である、請求項1~9のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項11】

式中、

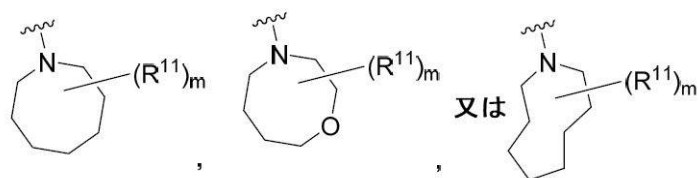
R^4 は、Hであり、

各 R^1 は、各出現で独立して、ハロであり、

R^2 は、ハロ、及び-C₁アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで1~3回置換され、

Cyは、

【化 7】



であり、

式中、

R^{11} は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、

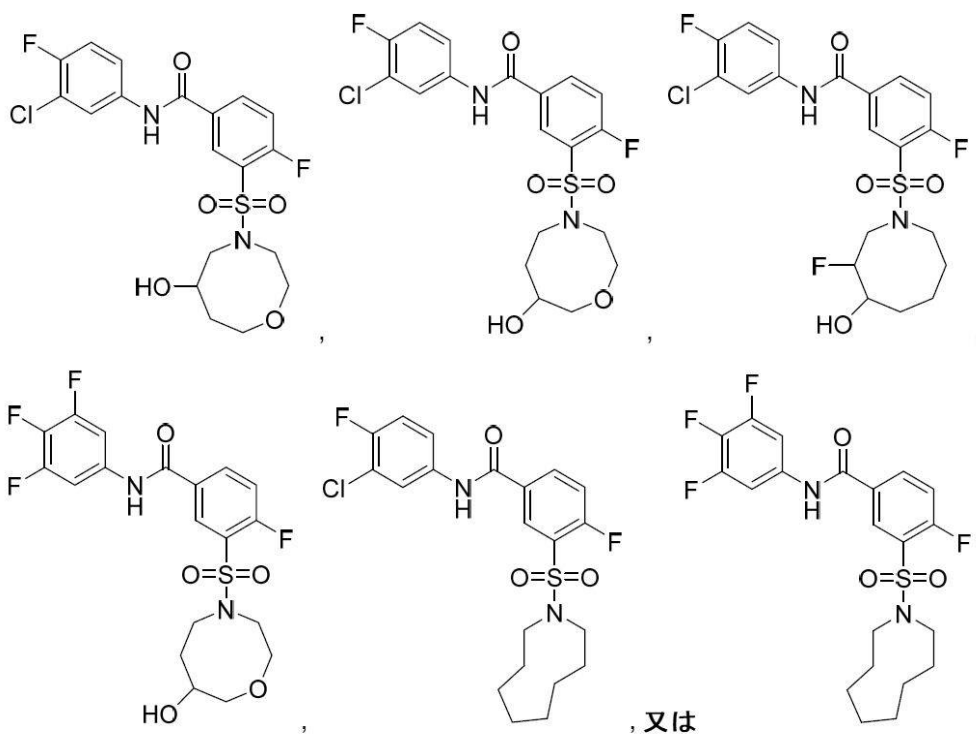
m は、0、1、又は2であり、

x は、2又は3である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

前記化合物が、

【化 8】

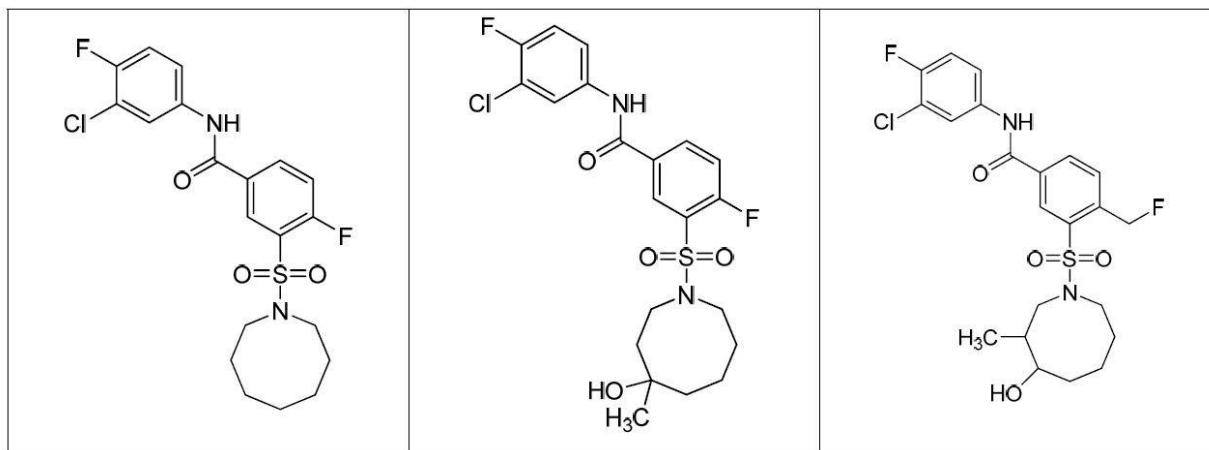


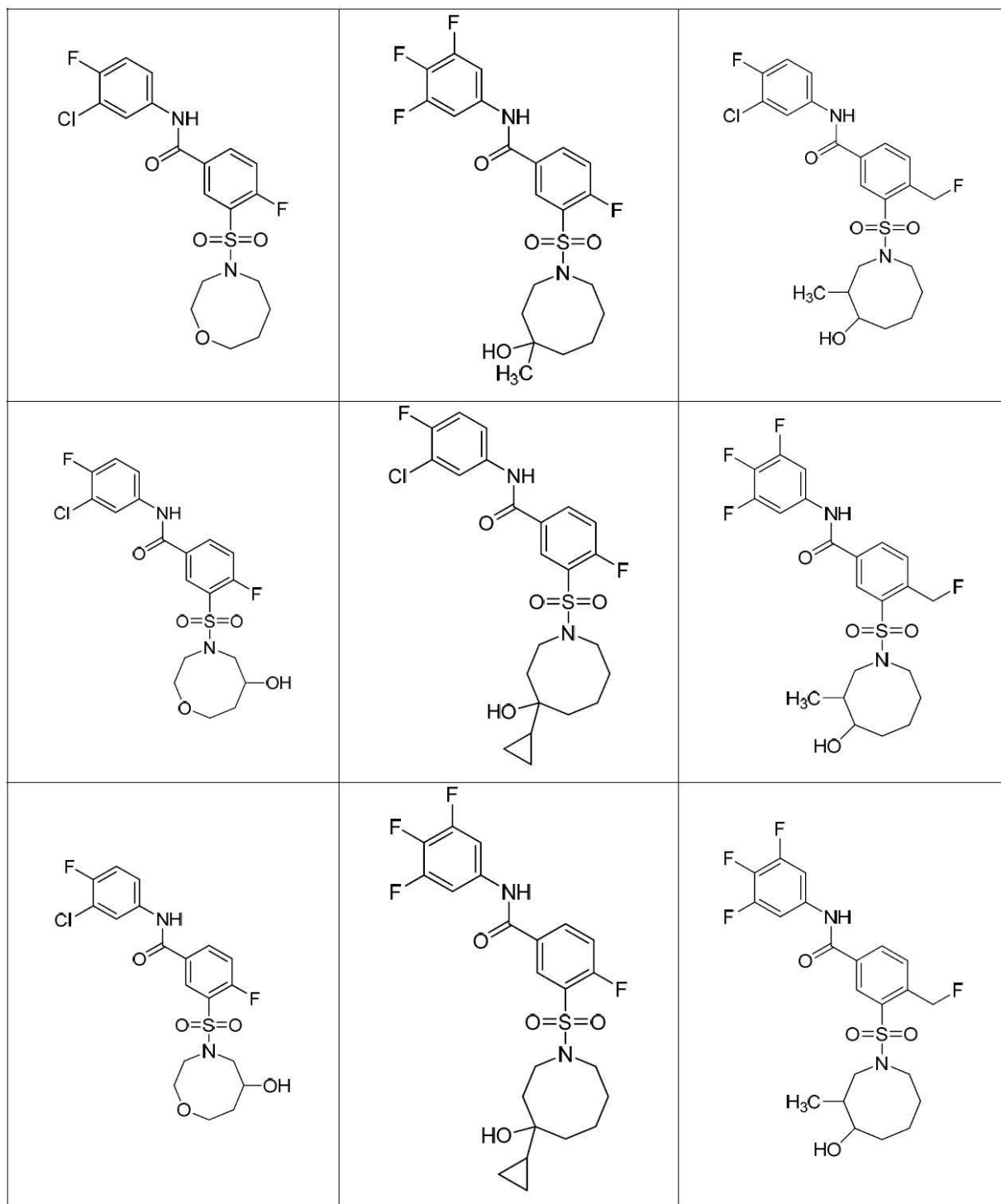
から選択される、請求項11に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

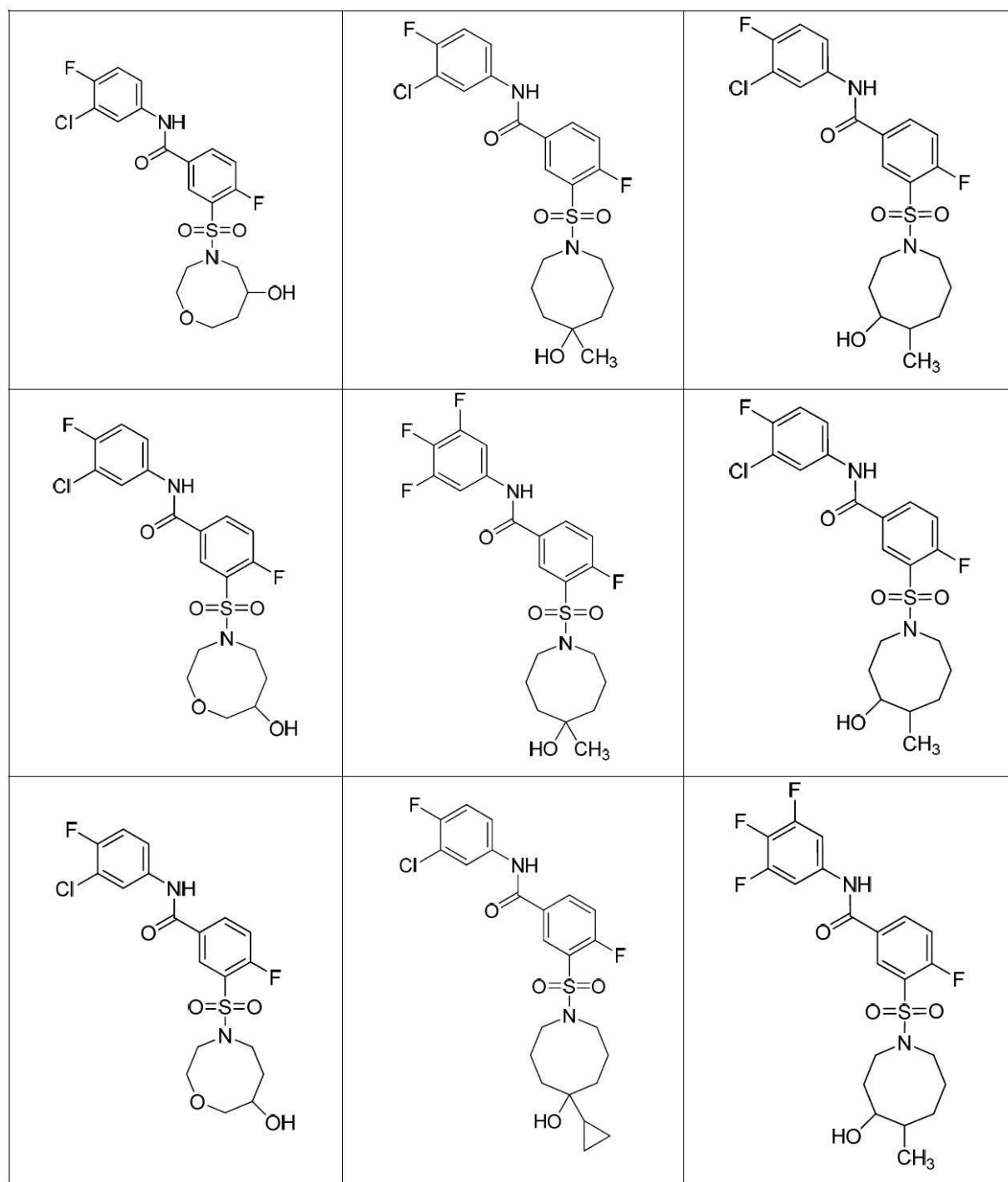
【請求項 1 3】

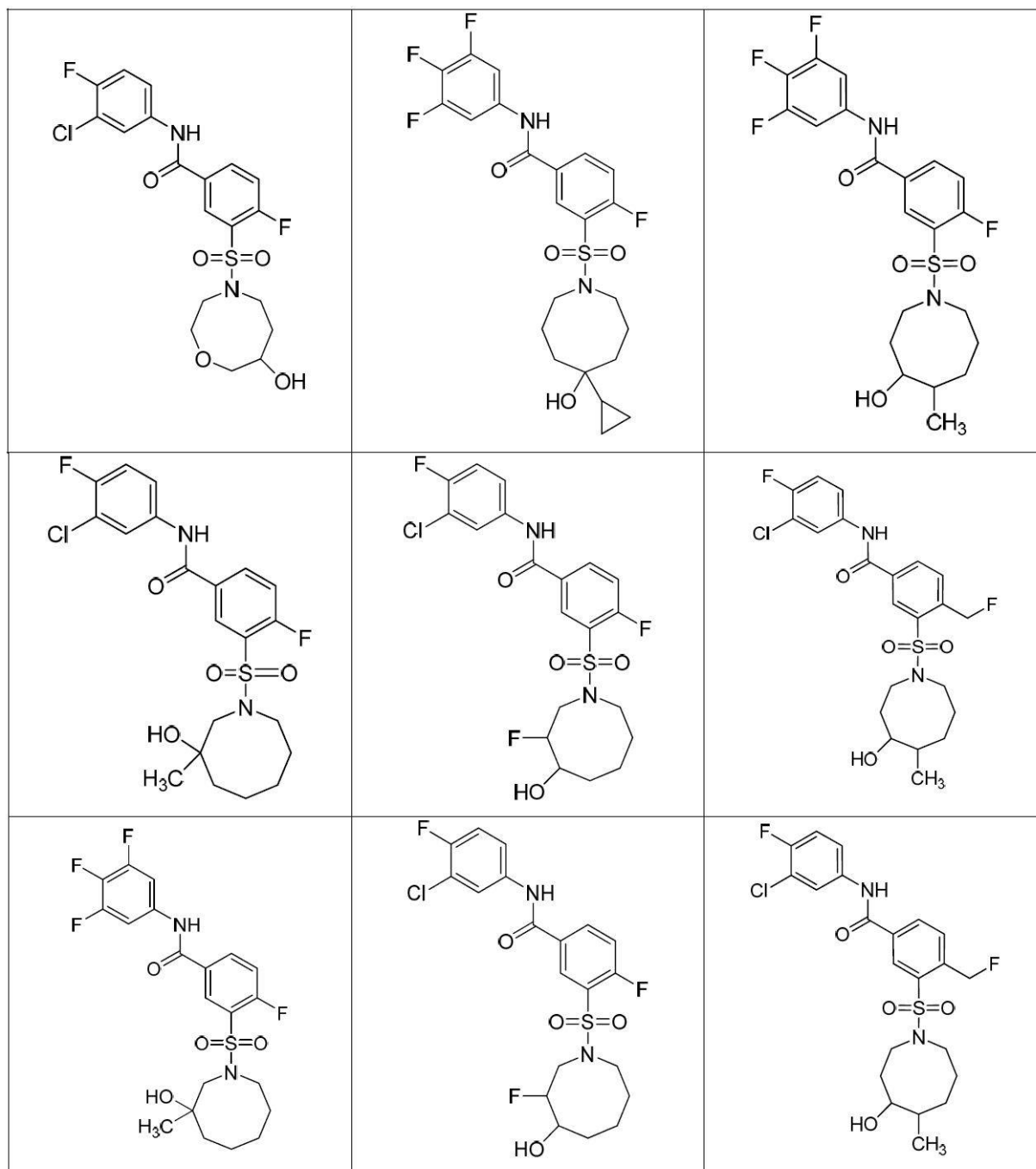
以下：

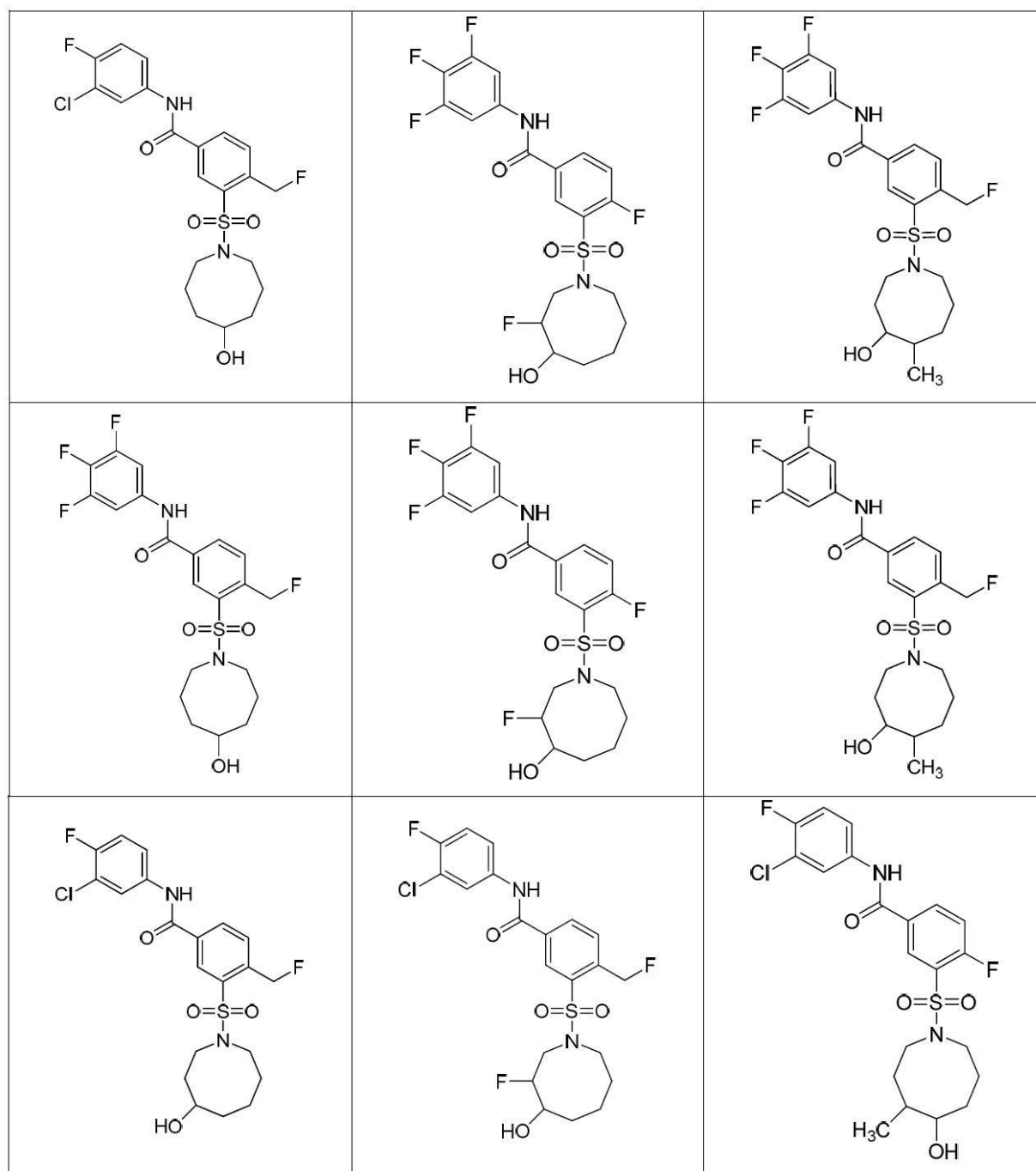
【化 9】

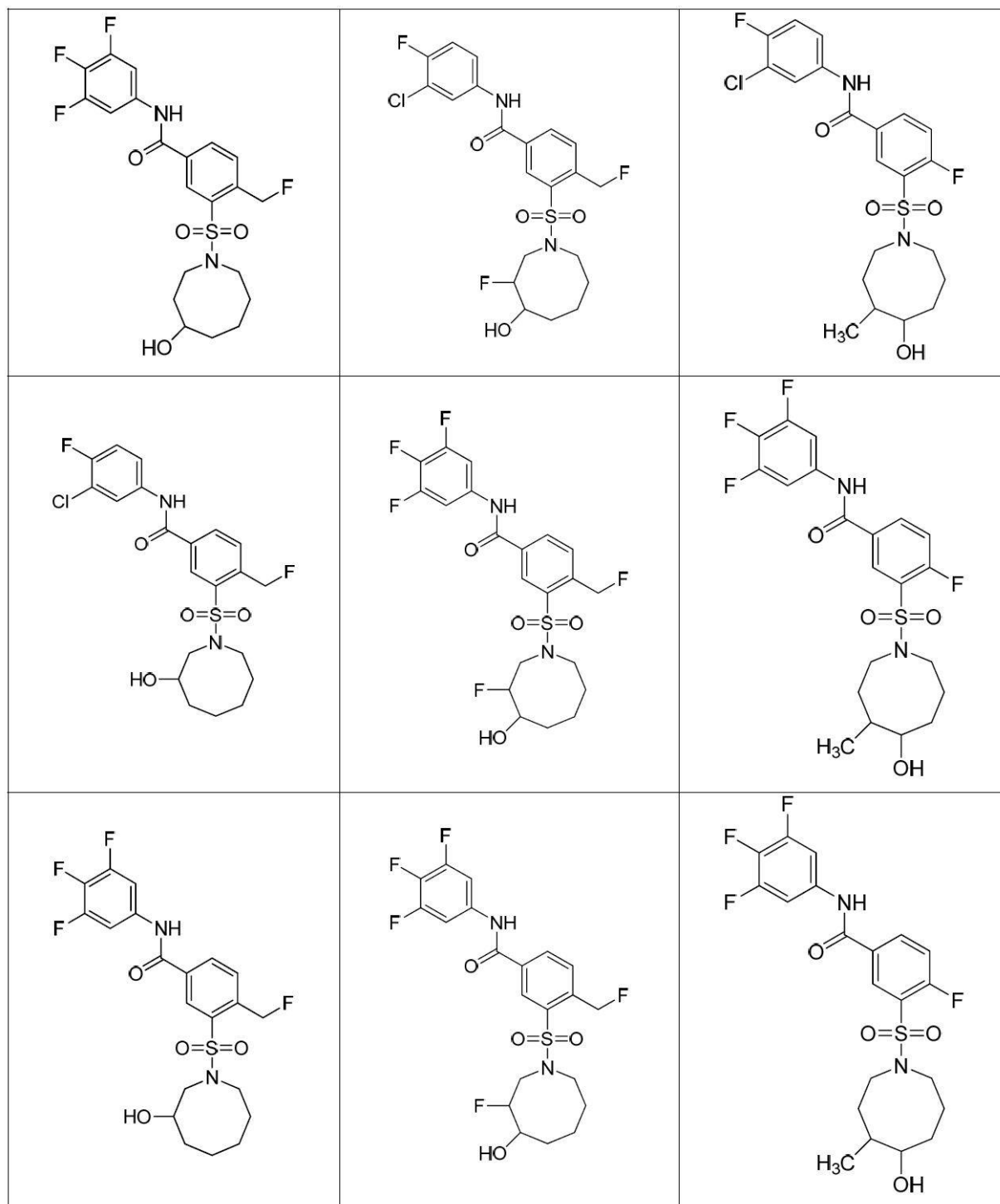


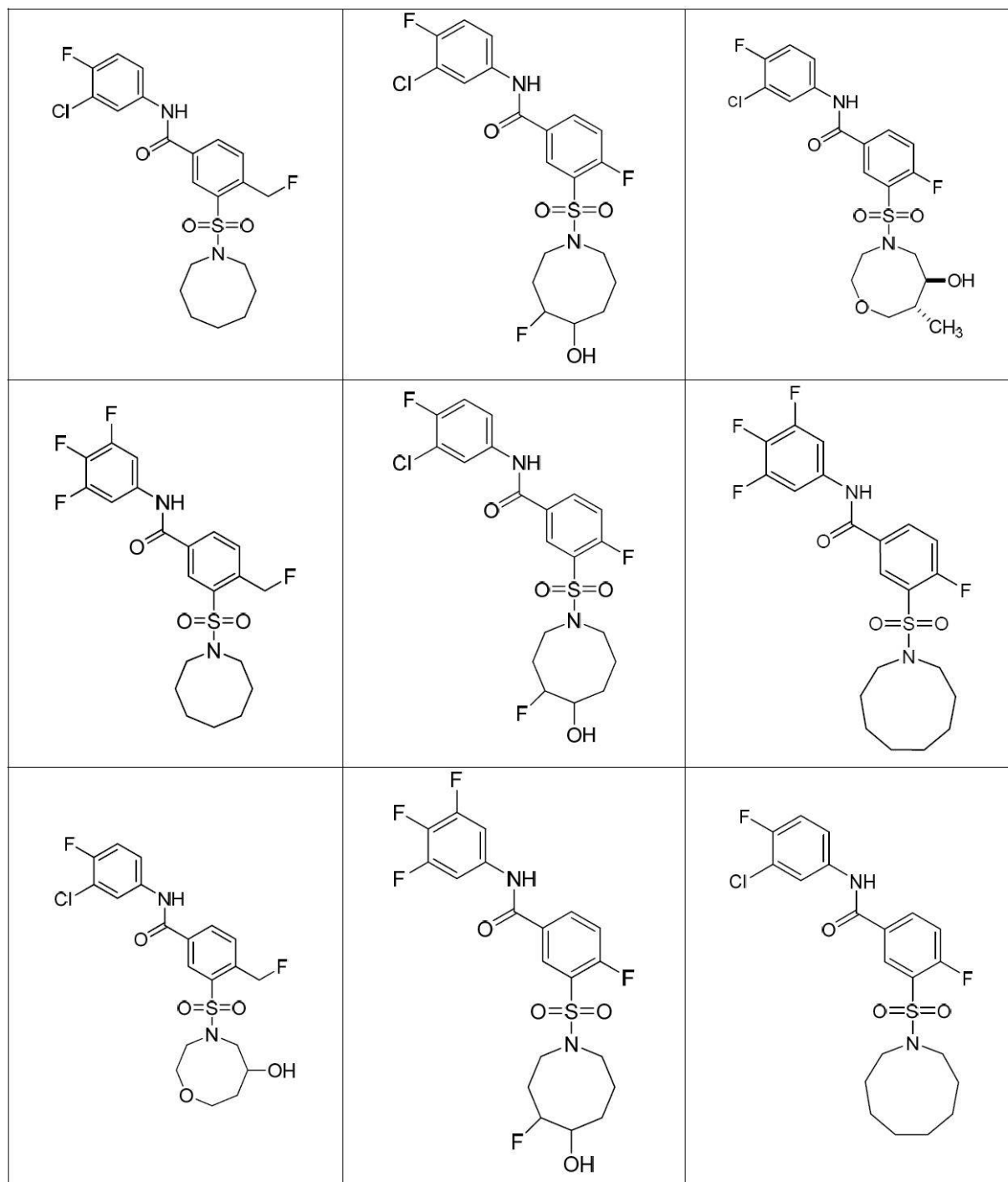


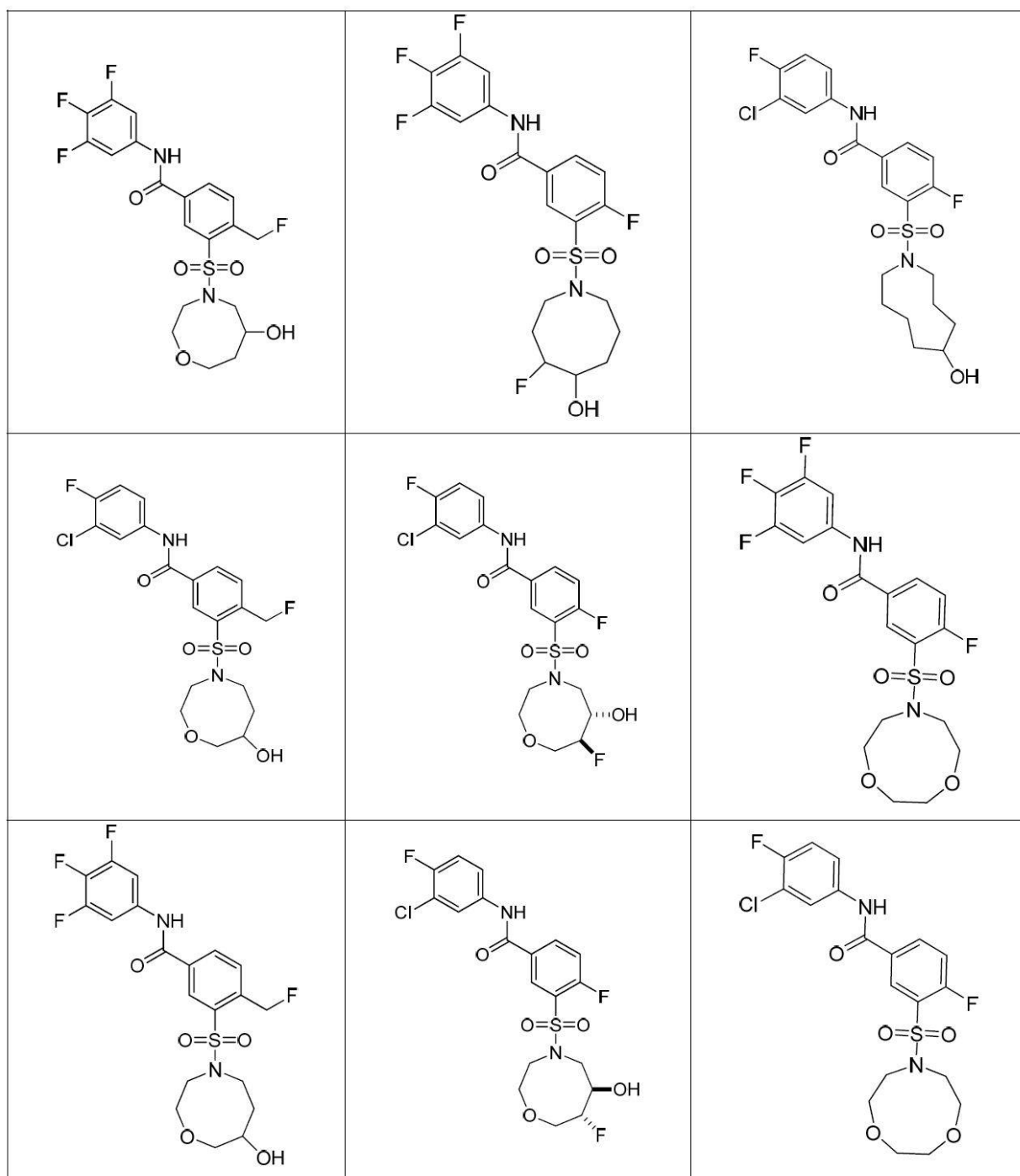


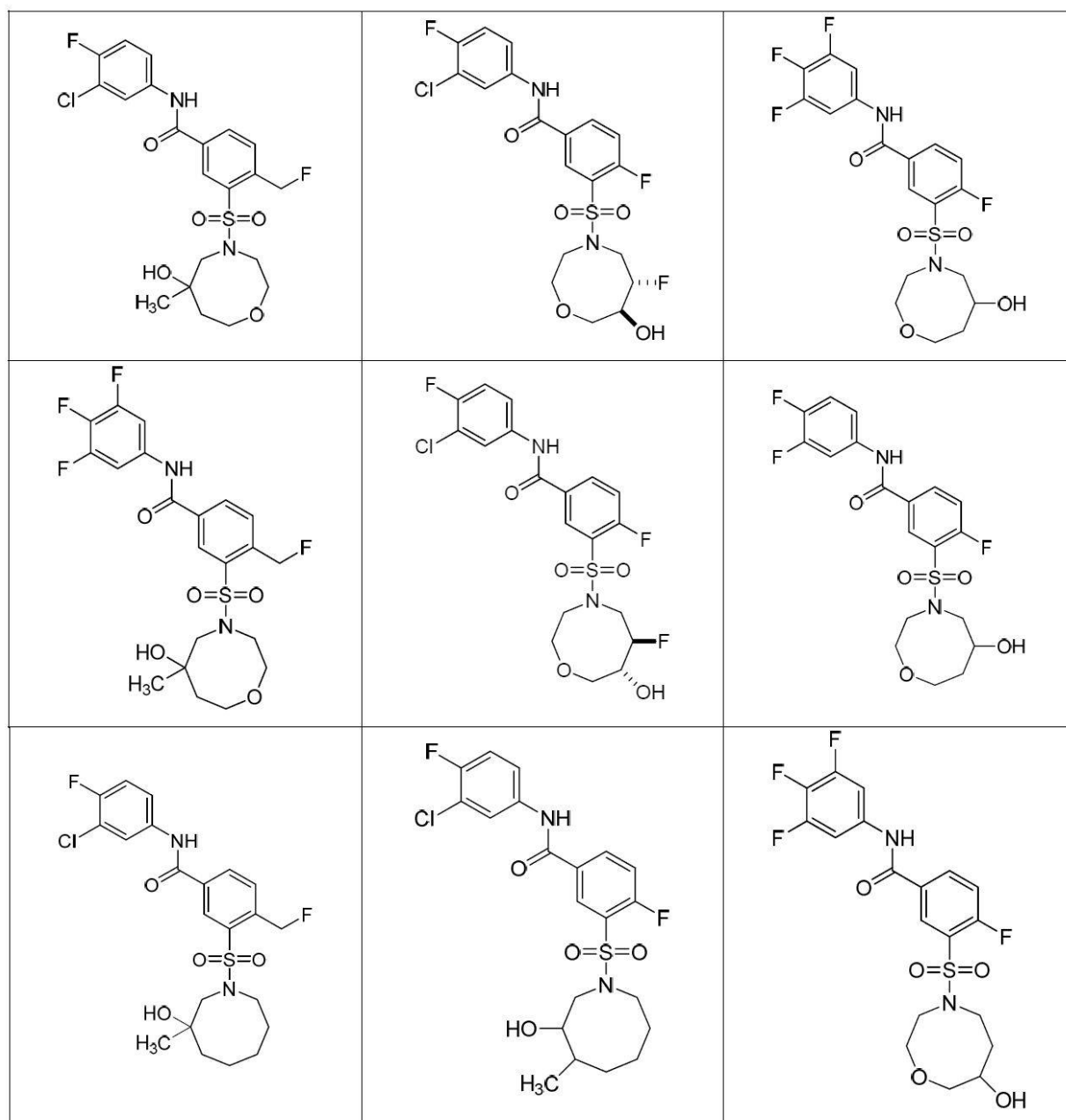


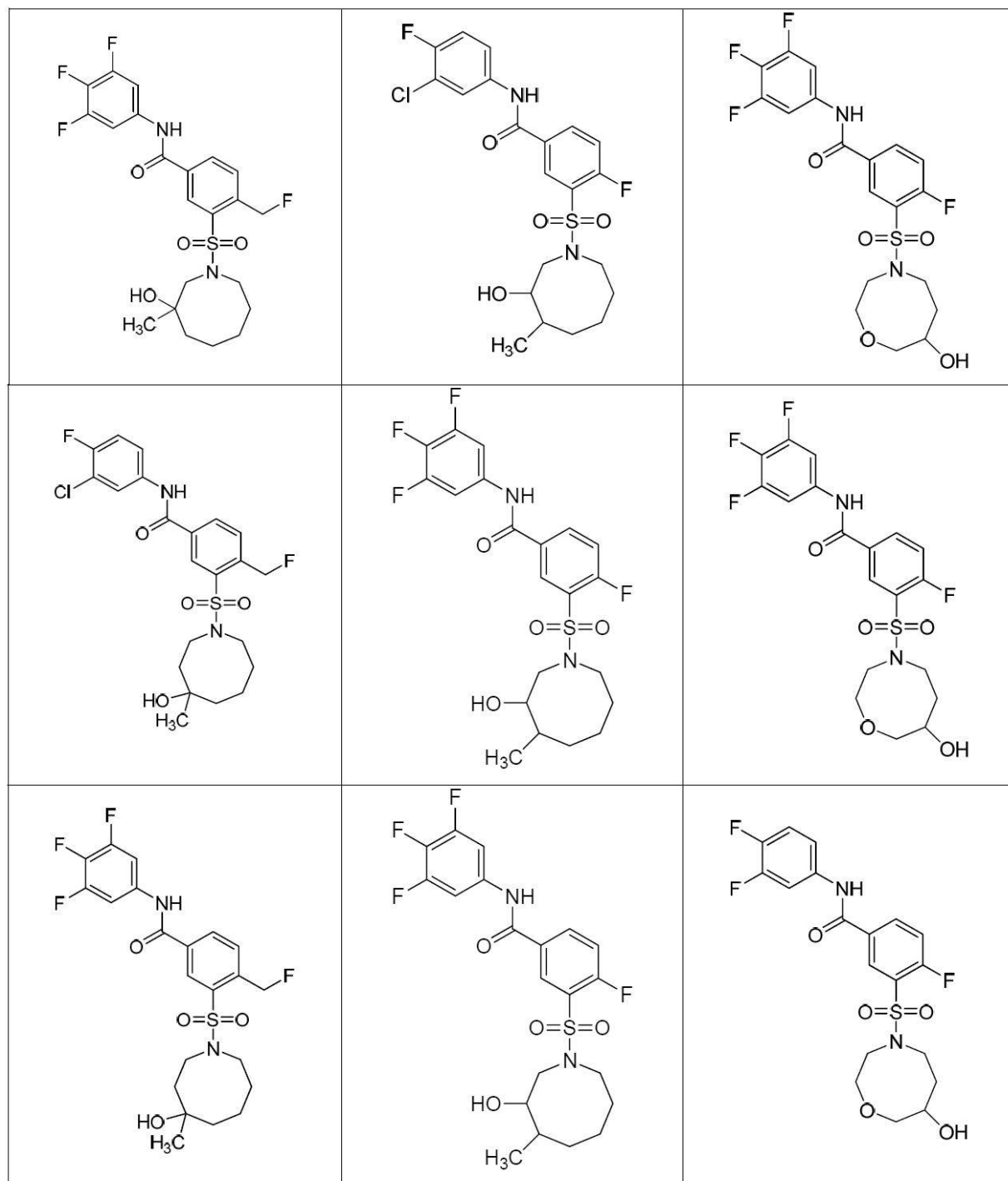


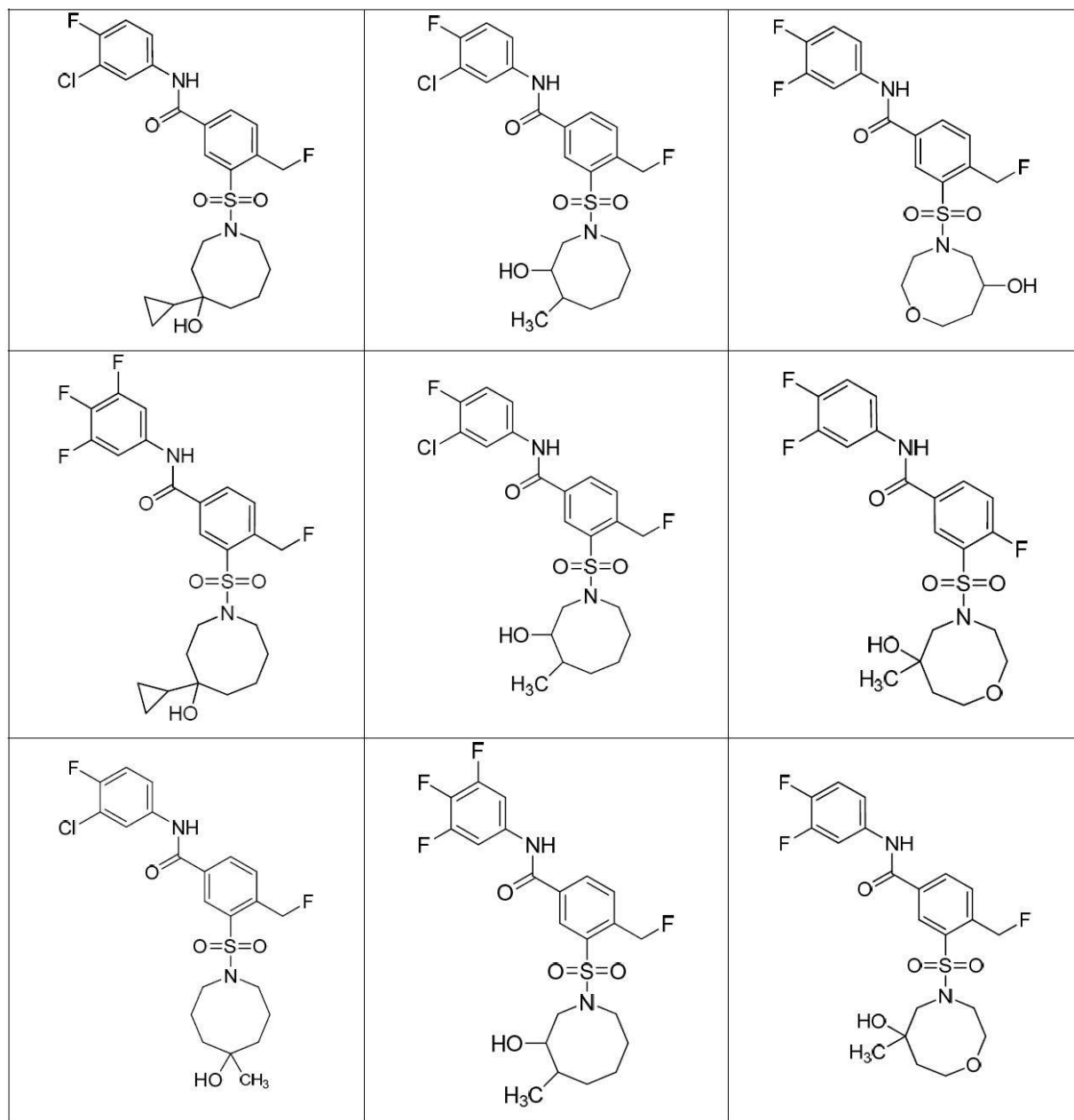


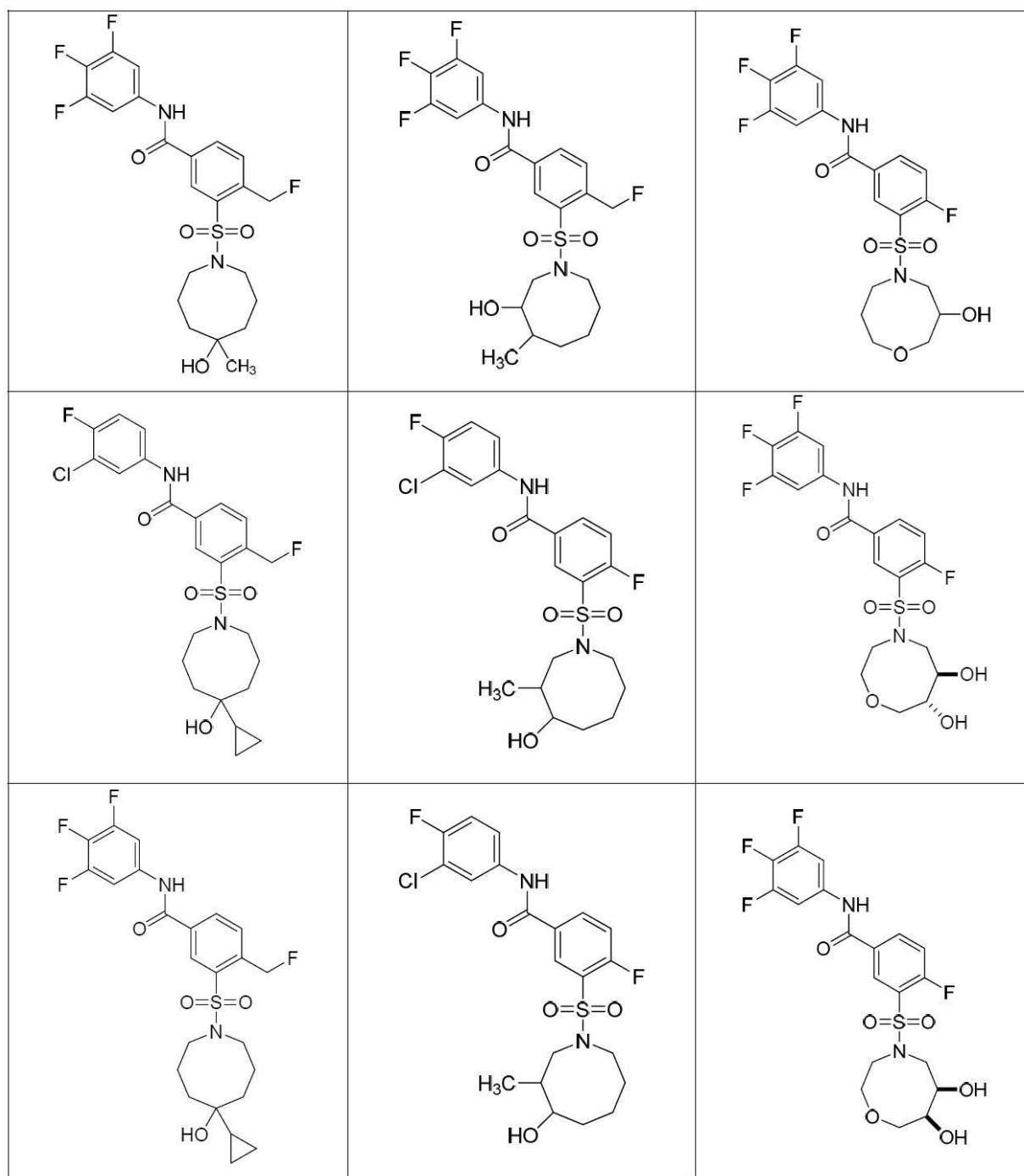


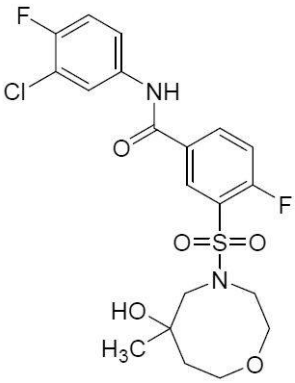
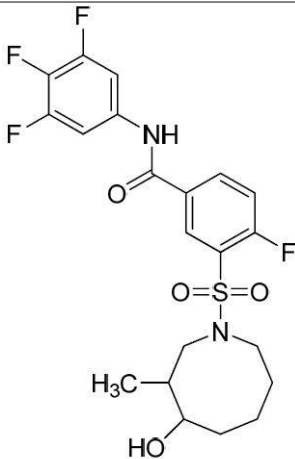
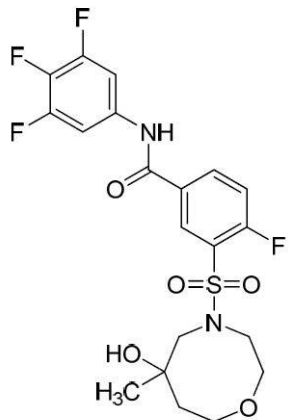
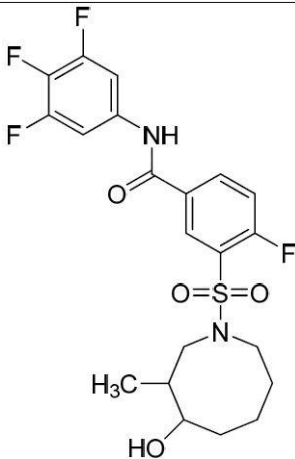










からなる群から選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 1 5】

前記組成物が、医薬組成物であり、かつ少なくとも 1 種類の医薬的に許容される担体を更に含む、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

H B V 感染を治療することを要する個体において前記 H B V 感染を治療するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 1 7】

H B V 感染に伴うウイルス負荷を低減させることを要する個体において前記 H B V 感染に伴うウイルス負荷を低減させるための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 1 8】

H B V 感染の再発を低減させることを要する個体において前記 H B V 感染の再発を低減させるための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 1 9】

H B V 感染の有害な生理学的影響を低減させることを要する個体において前記 H B V 感染の有害な生理学的影響を低減させるための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 2 0】

H B V 感染による肝損傷の寛解を誘発することを要する個体において前記 H B V 感染に

よる肝損傷の寛解を誘発するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 21】

H B V 感染の長期的抗ウイルス療法の生理学的影響を低減させることを要する個体において前記 H B V 感染の長期的抗ウイルス療法の生理学的影響を低減させるための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 22】

H B V 感染を予防的に治療することを要する個体において前記 H B V 感染を予防的に治療するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含み、前記個体は、潜伏性 H B V 感染に罹患している、医薬組成物。

【請求項 23】

前記医薬組成物が、H B V ポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤、ペグ化インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、カプシド集合調節剤、逆転写酵素阻害剤、シクロフィリン / T N F 阻害剤、T L R アゴニスト、及び H B V ワクチン、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つの追加の治療剤と組み合わせで用いられる、請求項 16 ~ 22 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記治療剤は、逆転写酵素阻害剤であって、かつ、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、2' , 3' - ジデオキシアデノシン、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタビン、エンテカビル、アブリシタビン、アテビラビン、リバビリン、アシクロビル、ファムシクロビル、パラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、アデホビル、シドホビル、エファビレンツ、ネビラビン、デラビルジン、及びエトラビリンのうちの少なくとも 1 つである、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記 T L R アゴニストが、S M 3 6 0 3 2 0 (9 - ベンジル - 8 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) アデニン) 、及び A Z D 8 8 4 8 (メチル [3 - ({ [3 - (6 - アミノ - 2 - ブトキシ - 8 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロピル] [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] アミノ } メチル) フェニル] アセテート) からなる群から選択される、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記治療剤が、インターフェロンアルファ (I F N -) 、インターフェロンベータ (I F N -) 、インターフェロンラムダ (I F N -) 、及びインターフェロンガンマ (I F N -) からなる群から選択されるインターフェロンである、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記インターフェロンが、インターフェロン - アルファ - 2 a 、インターフェロン - アルファ - 2 b 、又はインターフェロン - アルファ - n 1 である、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記インターフェロン - アルファ - 2 a 又は前記インターフェロン - アルファ - 2 b が、ペグ化されている、請求項 26 又は 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記インターフェロン - アルファ - 2 a が、ペグ化インターフェロン - アルファ - 2 a (P E G A S Y S) である、請求項 27 又は 28 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記医薬組成物が、少なくとも 1 種類の H B V ワクチン、ヌクレオシド H B V 阻害剤、インターフェロン、又はこれらの任意の組み合わせと組み合わせで用いられる、請求項 16 ~ 29 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記 H B V ワクチンが、RECOMBI V A X H B、ENG E R I X - B、E L O V A C B、GENE V A C - B、及び S H A N V A C B からなる群から選択される、請求項 3 0 に記載の 医薬組成物。

【請求項 3 2】

H B V 感染を治療することを要する個体において前記 H B V 感染を治療するための 医薬組成物であって、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその 医薬的に許容される塩を含み、H B V ワクチンと組み合わせて用いられる、医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記 医薬組成物は、逆転写酵素阻害剤と組み合わせて用いられる、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

H B V 感染を治療するための 医薬組成物であって、
請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその 医薬的に許容される塩；及び
H B V ワクチン
を含む、医薬組成物。

【請求項 3 5】

逆転写酵素阻害剤をさらに含む、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 9 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 9 6】

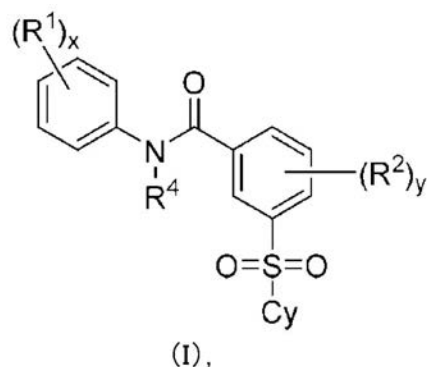
本発明は、特定の実施形態を参照して開示されているが、本発明の真の趣旨及び範囲から逸脱することなく、当業者によって本発明の他の実施形態及び変更が考案され得ることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、すべてのかかる実施形態及び均等な変形を含むと解釈されることが意図される。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[1]

式 I :

【化 1 2 1】



の化合物、又はその医薬的に許容される塩であって、

式中、

R⁴ は、H 又は C₁ ~ C₃ アルキルであり、

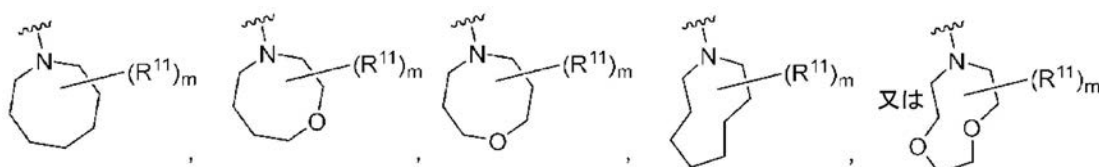
R¹ は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO₂、-H₂PO₄、-C₁ ~ C₆ アルキル、-O-C₁ ~ C₆ アルキル、-C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、-O-C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、-C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、-C₃ ~ C₁₀ ヘテロシクロア

ルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ($C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ($C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、又は $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ($C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール) であり、式中、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意にハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-NO_2$ で 1 ~ 5 回置換され、

R^2 は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 R^6 、又は OR^6 であり、式中、 R^6 は、各出現で独立して、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ($C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ($C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、又は $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ($C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール) であり、式中、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意にハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-NO_2$ で 1 ~ 5 回置換され、

Cy は、

【化 1 2 2】



であり、

式中、

R^{11} は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ($C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ($C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、又は $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ($C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール) であり、式中、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意にハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-NO_2$ で 1 ~ 5 回置換され、あるいは 2 つの R^{11} 基が、それらが結合している炭素と共に合わさって環状ホスフェート環を形成し、

m は、0、1、2、3、又は 4 であり、

x は、0、1、2、3、4、又は 5 であり、

y は、0、1、2、3、又は 4 である、化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[2]

式中、

R^4 は、H であり、

m は、0、1、2、又は 3 であり、

x は、0、1、2、又は 3 であり、

y は、0、1、2、又は 3 である、上記 [1] に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[3]

式中、

R^1 は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル - ($C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、又は $-C_1 \sim C_4$ アルキル - (C_3

～C₁₀ヘテロシクロアルキル)であり、式中、アルキル基は、任意にハロ、又は-OHで1～5回置換される、上記[1]又は[2]に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[4]

式中、

R²は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO₂、R⁶、又はOR⁶であり、式中、R⁶は、各出現で独立して、-C₁～C₆アルキル、-C₁～C₆ヘテロアルキル、-C₃～C₁₀シクロアルキル、-C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル、-C₁～C₄アルキル-(C₃～C₁₀シクロアルキル)、又は-C₁～C₄アルキル-(C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル)であり、式中、アルキル基は、任意にハロ、又は-OHで1～5回置換される、上記[1]～[3]のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[5]

式中、

R¹¹は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO₂、-C₁～C₆アルキル、-O-C₁～C₆アルキル、-C₁～C₆ヘテロアルキル、-O-C₁～C₆ヘテロアルキル、-C₃～C₁₀シクロアルキル、-C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル、-C₁～C₄アルキル-(C₃～C₁₀シクロアルキル)、又は-C₁～C₄アルキル-(C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキル)であり、式中、アルキル基は、任意にハロ、又は-OHで1～5回置換される、上記[1]～[4]のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[6]

式中、

R¹¹は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-C₁～C₆アルキル、-C₁～C₆ヘテロアルキル、-C₃～C₁₀シクロアルキル、又は-C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキルである、上記[1]～[5]のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[7]

式中、

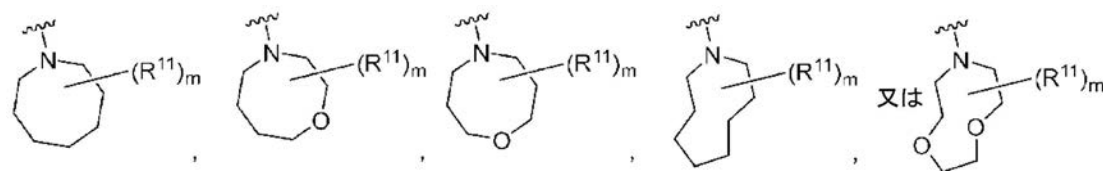
R⁴は、Hであり、

各R¹は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-CN、-NO₂、又は-C₁～C₆アルキルであり、

R²は、-OH、ハロ、-C₁～C₆アルキル、-C₁～C₆ヘテロアルキル、-C₃～C₁₀シクロアルキル、及び-C₃～C₁₀ヘテロシクロアルキルから選択され、式中、アルキル基及びシクロアルキル基は、任意にハロで1～5回置換され、

C_yは、

【化123】



であり、

式中、

R¹¹は、各出現で独立して、-OH、又はハロであり、

mは、0、1、又は2であり、

xは、0、1、2、又は3である、上記[1]～[6]のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[8]

式中、

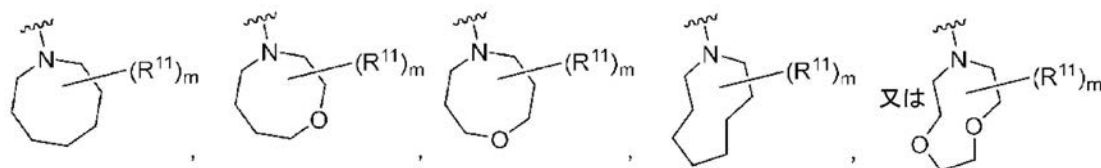
R^4 は、H であり、

各 R^1 は、各出現で独立して、-OH、又はハロであり、

R^2 は、-OH、ハロ、及び -C₁ ~ C₆ アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで 1 ~ 5 回置換され、

Cy は、

【化 1 2 4】



であり、

式中、

R^{11} は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-C₁ ~ C₆ アルキル、-C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、-C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、又は -C₃ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキルであり、

m は、0、1、又は 2 であり、

x は、0、1、2、又は 3 である、上記 [1] ~ [7] のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[9]

式中、

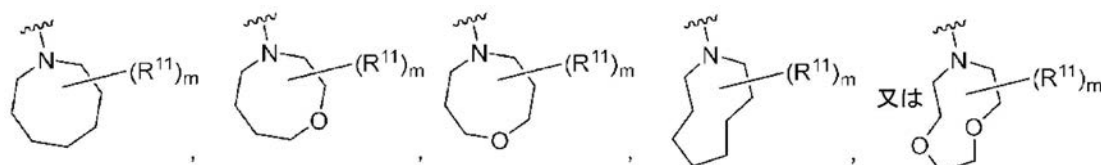
R^4 は、H であり、

各 R^1 は、各出現で独立して、-OH、又はハロであり、

R^2 は、ハロ、及び -C₁ ~ C₃ アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで 1 ~ 3 回置換され、

Cy は、

【化 1 2 5】



であり、

式中、

R^{11} は、各出現で独立して、-OH、ハロ、-C₁ ~ C₃ アルキル、-C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、-C₃ ~ C₇ シクロアルキル、又は -C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルであり、

m は、0、1、又は 2 であり、

x は、0、1、2、又は 3 である、上記 [1] ~ [8] のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[1 0]

式中、

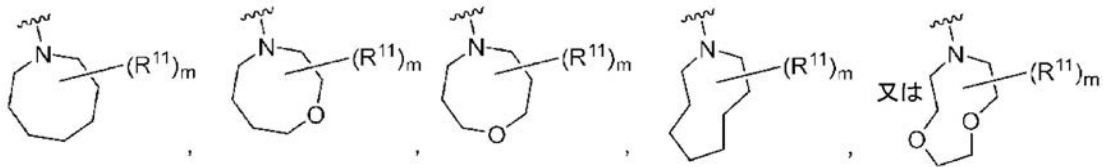
R^4 は、H であり、

各 R^1 は、各出現で独立して、ハロであり、

R^2 は、ハロ、及び -C₁ アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで 1 ~ 3 回置換され、

Cy は、

【化 1 2 6】



であり、

式中、

R^{11} は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、

m は、0、1、又は2であり、

x は、2又は3である、上記 [1] ~ [9] のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[1 1]

式中、

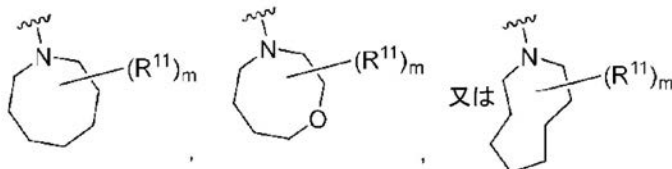
R^4 は、Hであり、

各 R^1 は、各出現で独立して、ハロであり、

R^2 は、ハロ、及び $-C_1$ アルキルから選択され、式中、アルキル基は、任意にハロで1 ~ 3回置換され、

Cy は、

【化 1 2 7】



であり、

式中、

R^{11} は、各出現で独立して、 $-OH$ 、ハロ、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、

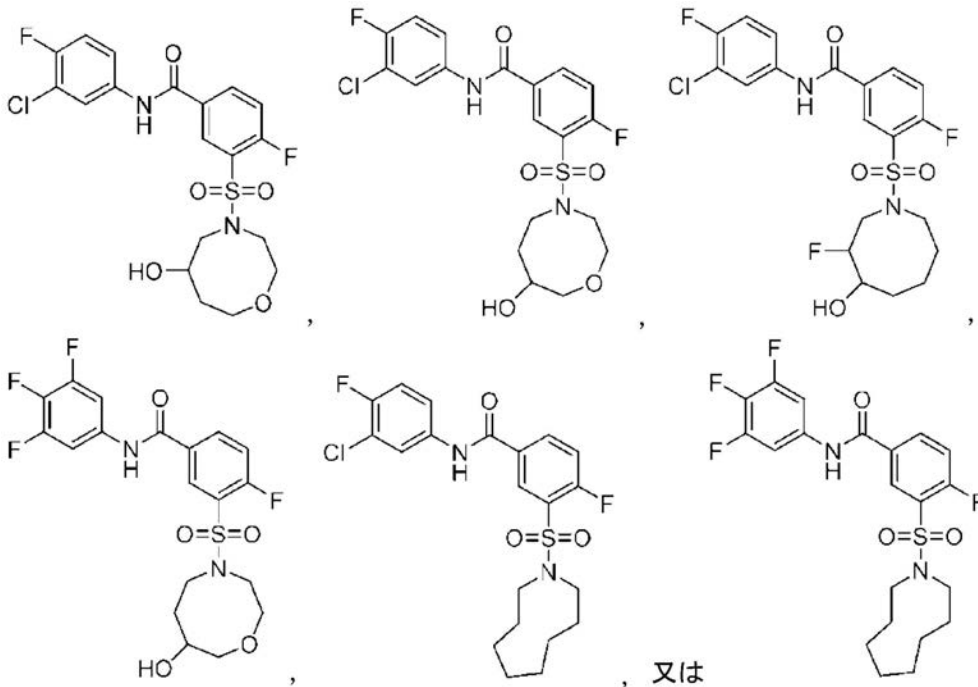
m は、0、1、又は2であり、

x は、2又は3である、上記 [1] ~ [1 0] のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[1 2]

前記化合物が、

【化 1 2 8】



から選択される、上記 [1 1] に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

[1 3]

上記 [1] ~ [1 2] のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩を含む、組成物。

[1 4]

前記組成物が、医薬組成物であり、かつ少なくとも 1 種類の医薬的に許容される担体を更に含む、上記 [1 3] に記載の組成物。

[1 5]

H B V 感染を治療することを要する個体において前記 H B V 感染を治療する方法であって、前記個体に治療有効量の上記 [1] ~ [1 2] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

[1 6]

H B V 感染に伴うウイルス負荷を低減させることを要する個体において前記 H B V 感染に伴うウイルス負荷を低減させる方法であって、前記個体に治療有効量の上記 [1] ~ [1 2] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

[1 7]

H B V 感染の再発を低減させることを要する個体において前記 H B V 感染の再発を低減させる方法であって、前記個体に治療有効量の上記 [1] ~ [1 2] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

[1 8]

H B V 感染の有害な生理学的影響を低減させることを要する個体において前記 H B V 感染の有害な生理学的影響を低減させる方法であって、前記個体に治療有効量の上記 [1] ~ [1 2] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

[1 9]

H B V 感染による肝損傷の寛解を誘発することを要する個体において前記 H B V 感染による肝損傷の寛解を誘発する方法であって、前記個体に治療有効量の上記 [1] ~ [1 2] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

[2 0]

H B V 感染の長期的抗ウイルス療法の生理学的影響を低減させることを要する個体において前記 H B V 感染の長期的抗ウイルス療法の生理学的影響を低減させる方法であって、前記個体に治療有効量の上記 [1] ~ [1 2] のいずれか一項に記載の化合物を投与する

ことを含む、方法。

[2 1]

H B V 感染を予防的に治療することを要する個体において前記 H B V 感染を予防的に治療する方法であって、前記個体は、潜伏性 H B V 感染に罹患しており、前記方法は、前記個体に治療有効量の上記 [1] ~ [1 2] のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

[2 2]

H B V ポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤、ペグ化インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、カプシド集合調節剤、逆転写酵素阻害剤、シクロフィリン / T N F 阻害剤、T L R アゴニスト、及び H B V ワクチン、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つの追加の治療剤を前記個体に投与することを更に含む、上記 [1 5] ~ [2 1] のいずれかに記載の方法。

[2 3]

前記治療剤は、逆転写酵素阻害剤であって、かつ、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、2', 3'-ジデオキシアデノシン、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタビン、エンテカビル、アブリシタビン、アテビラビン、リバビリン、アシクロビル、ファムシクロビル、パラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、アデホビル、シドホビル、エファビレンツ、ネビラビン、デラビルジン、及びエトラビリンのうちの少なくとも 1 つである、上記 [2 2] に記載の方法。

[2 4]

前記 T L R アゴニストが、S M 3 6 0 3 2 0 (9 - ベンジル - 8 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) アデニン)、及び A Z D 8 8 4 8 (メチル [3 - ({ [3 - (6 - アミノ - 2 - ブトキシ - 8 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロピル] [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] アミノ } メチル) フェニル] アセテート) からなる群から選択される、上記 [2 2] に記載の方法。

[2 5]

前記治療剤が、インターフェロンアルファ (I F N -)、インターフェロンベータ (I F N -)、インターフェロンラムダ (I F N -)、及びインターフェロンガンマ (I F N -) からなる群から選択されるインターフェロンである、上記 [2 2] に記載の方法。

[2 6]

前記インターフェロンが、インターフェロン - アルファ - 2 a、インターフェロン - アルファ - 2 b、又はインターフェロン - アルファ - n 1 である、上記 [2 5] に記載の方法。

[2 7]

前記インターフェロン - アルファ - 2 a 又は前記インターフェロン - アルファ - 2 b が、ペグ化されている、上記 [2 5] 又は [2 6] に記載の方法。

[2 8]

前記インターフェロン - アルファ - 2 a が、ペグ化インターフェロン - アルファ - 2 a (P E G A S Y S) である、上記 [2 6] 又は [2 7] のいずれか一項に記載の方法。

[2 9]

上記 [1] ~ [1 2] のいずれか一項に記載の化合物を投与することで、H B V 感染を予防的に治療することを要する個体において前記 H B V 感染を予防的に治療することにおいて同様の結果を達成するために要求される前記少なくとも 1 つの追加の治療剤を単独で投与することと比較して、より低用量又は低頻度で前記少なくとも 1 つの追加の治療剤を投与することが可能となる、上記 [2 2] ~ [2 8] のいずれか一項に記載の方法。

[3 0]

上記 [1] ~ [1 2] のいずれか一項に記載の前記化合物を前記投与することによって、H B V ポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、異なるカプシド集合調節剤、抗ウイルス化合物、及びこれらの任意の組み合わせか

らなる群から選択される化合物の投与と比較して、前記個体における前記ウイルス負荷をより大きい程度、又はより速い速度で低減させる、上記 [1 5] ~ [2 9] のいずれか一項に記載の方法。

[3 1]

上記 [1] ~ [1 2] のいずれか一項に記載の化合物を投与することで、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、カプシド集合調節剤、抗ウイルス化合物、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される化合物を投与することよりもウイルス変異又はウイルス抵抗性の発生率を低下させる、上記 [1 5] ~ [3 0] のいずれか一項に記載の方法。

[3 2]

少なくとも1種類のHBVワクチン、ヌクレオシドHBV阻害剤、インターフェロン、又はこれらの任意の組み合わせを、前記個体に投与することを更に含む、上記 [1 5] ~ [3 1] のいずれか一項に記載の方法。

[3 3]

前記HBVワクチンが、RECOMBIVAX HB、ENGERRIX-B、ELOVAC B、GENEVAC-B、及びSHANVAC Bからなる群から選択される、上記 [3 2] に記載の方法。

[3 4]

HBV感染を治療することを要する個体において前記HBV感染を治療する方法であって、前記個体に治療有効量の上記 [1] ~ [1 2] のいずれか一項に記載の化合物を単独で又は逆転写酵素阻害剤と組み合わせて投与することによって、前記HBVウイルス負荷を低下させること、および、前記個体に治療有効量のHBVワクチンを更に投与することを含む、方法。

[3 5]

前記対象の前記HBVウイルス負荷をモニタリングすることを更に含み、前記方法が、前記HBVウイルスが検出不能となるような期間実施される、上記 [1 5] ~ [3 4] のいずれか一項に記載の方法。