

【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】令和 2 年 4 月 30 日 (2020.4.30)

【公表番号】特表 2017-537158 (P2017-537158A)

【公表日】平成 29 年 12 月 14 日 (2017.12.14)

【年通号数】公開・登録公報 2017-048

【出願番号】特願 2017-548325 (P2017-548325)

【国際特許分類】

C 07 H 19/24 (2006.01)

A 61 P 1/16 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 31/20 (2006.01)

A 61 K 31/519 (2006.01)

A 61 K 31/7068 (2006.01)

A 61 K 31/7064 (2006.01)

C 07 D 513/04 (2006.01)

【F I】

C 07 H 19/24 C S P

A 61 P 1/16

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 31/20

A 61 K 31/519

A 61 K 31/7068

A 61 K 31/7064

C 07 D 513/04 3 5 1

【誤訳訂正書】

【提出日】令和 2 年 3 月 23 日 (2020.3.23)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0100

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0100】

医薬組成物および投与

他の態様は、本発明の化合物、および治療上不活性なキャリアー、希釈剤または賦形剤を含有する、医薬組成物または医薬、ならびに本発明の化合物を用いてそのような組成物および医薬を調製する方法を提供する。一例において、式 (I) もしくは (Ia) の化合物またはそれらのプロドラッグは、周囲温度、適宜な pH、および希望する純度で、生理的に許容できるキャリアー、すなわちガレン製薬投与剤形中に用いる用量および濃度でレシピエントに対して無毒性であるキャリアーと混合することにより配合できる。配合物の pH は、主に個々の用途および化合物の濃度に依存するが、好ましくは約 3 から約 8 までのいずれかの範囲である。一例において、式 (I) もしくは (Ia) の化合物またはそれらのプロドラッグは pH 5 の酢酸緩衝液中に配合される。他の態様において、式 (I) もしくは (Ia) の化合物またはそれらのプロドラッグは無菌である。化合物は、たとえば固体もしくは非晶質組成物として、凍結乾燥配合物として、または水溶液として、貯蔵できる。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0699

【訂正方法】 変更

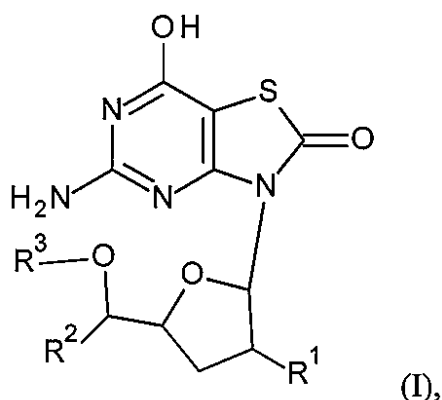
【訂正の内容】

【0699】

図3に示すように、6週間の処理後に、実施例4-Aは100mg/kgでHBV DNAの2-log以上の低減およびHBsAgの1.5-log以上の低減を誘導した。より高い300mg/kgの用量で、実施例4-Aは処理終了時にHBV DNAを3-log以上、HBsAgを2.7-log、低減した。この試験の結果は、実施例4-Aのインビボ抗ウイルス効力を明瞭に立証し、本発明の化合物が感染性疾患に対する新規療法を開発する可能性を強調する。

[1] 式(I)の化合物

【化187】



[式中:]

R¹は、ヒドロキシ、C₁-6アルキル、ハロC₁-6アルキル、C₁-6アルキルカルボニル-O-、C₁-6アルキル-S-、アジド、シアノ、C₂-6アルケニル、C₁-6アルキルスルホニル-NH-、(C₁-6アルキル)₂N-、C₁-6アルキルカルボニル-NH-または複素環式アミノであり；

R²は、水素、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシC₁-6アルキル、C₃-7シクロアルキル、C₂-6アルキニル、C₂-6アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり；

R³は、水素またはC₁-6アルキルカルボニルである]

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー；

ただし、5-アミノ-7-ヒドロキシ-3-[3-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-オン；[2-(5-アミノ-7-ヒドロキシ-2-オキソ-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート；[4-アセトキシ-5-(5-アミノ-7-ヒドロキシ-2-オキソ-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]メチルアセテート、およびそれらのジアステレオマーを除外する。

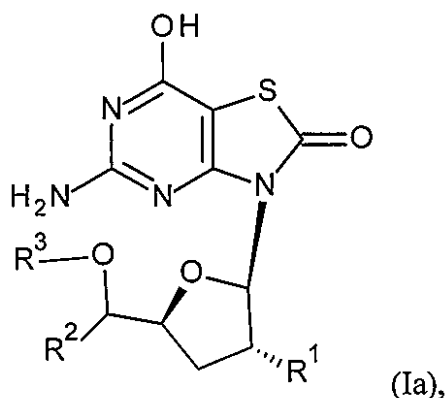
[2] R¹が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、フルオロイソプロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジド、シアノ、アリル、2-メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R²が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R³が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

[1]に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[3] [1] または [2] に記載の式 (I a) の化合物
【化 1 8 8】



[式中：

R^1 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル - O -、 C_{1-6} アルキル - S -、アジド、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル - NH -、(C_{1-6} アルキル) $_2$ N -、 C_{1-6} アルキルカルボニル - NH - または複素環式アミノであり；

R^2 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルまたはチオフェニルであり；

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー；

ただし、5 - アミノ - 7 - ヒドロキシ - 3 - [3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン； [2 - (5 - アミノ - 7 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル] アセテート； [4 - アセトキシ - 5 - (5 - アミノ - 7 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチル アセテート、およびそれらのジアステレオマーを除外する。

[4] R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、フルオロイソプロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジド、シアノ、アリル、2 - メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R^2 が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1 - プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R^3 が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

[3] に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[5] R^1 が、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル - O -、 C_{1-6} アルキル - S -、アジドまたは C_{2-6} アルケニルであり；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり；

R^3 が、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである；

[1] ~ [4] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[6] R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジドまたはアリルであり；

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1 - プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R^3 が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

[5] に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[7] R^1 がヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル - S - 、アジドまたは C_{2-6} アルケニルである、[5] または [6] に記載の化合物。

[8] R^1 がヒドロキシ、メチル、 n - プロピル、メチルスルファニル、アジドまたはアリルである、[5] ~ [7] のいずれかに記載の化合物。

[9] R^2 が C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} アルケニルである、[5] ~ [8] のいずれかに記載の化合物。

[10] R^2 がメチル、エチル、 n - プロピル、シクロプロピル、ビニル、エチニルまたは1 - プロピニルである、[5] ~ [9] のいずれかに記載の化合物。

[11] R^3 が水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである、[5] ~ [10] のいずれかに記載の化合物。

[12] R^3 が水素またはイソブチリルである、[5] ~ [11] のいずれかに記載の化合物。

[13] R^1 が、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル - S - 、アジドまたは C_{2-6} アルケニルであり；

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{2-6} アルケニルであり；

R^3 が、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである；

[5] ~ [12] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[14] R^1 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、メチルスルファニル、アジドまたはアリルであり；

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ビニル、エチニルまたは1 - プロピニルであり；

R^3 が、水素またはイソブチリルである；

[5] ~ [13] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[15] R^1 が、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル - S - 、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル - NH - 、(C_{1-6} アルキル) $_2$ N - 、 C_{1-6} アルキルカルボニル - NH - または複素環式アミノであり；

R^2 が、水素であり；

R^3 が、水素である；

[1] ~ [4] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[16] R^1 が、フルオロイソプロピル、メチルスルファニル、シアノ、2 - メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R^2 が、水素であり；

R^3 が、水素である；

[15] に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[17] R^1 が C_{1-6} アルキル - S - または複素環式アミノである、[15] または [16] に記載の化合物。

[18] R^1 がメチルスルファニルまたはピロリジニルである、[15] ~ [17] のいずれかに記載の化合物。

[19] 下記のものから選択される、[1] ~ [18] のいずれかに記載の化合物：

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン；

[(2 R , 3 R , 5 S) - 2 - (5 - アミノ - 2 , 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン - 3 - イル] アセテート；

[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R , 5 R) - 5 - (5 - アミノ - 2 , 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] アセテート；

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン；

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシブタ - 3 - エニル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン；

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシペンチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン；

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシブチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン；

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [シクロペンチル (ヒドロキシ) メチル] - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン；

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン；

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン；

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル] - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン；

[[(2 S , 4 R , 5 R) - 5 - (5 - アミノ - 2 , 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - シクロプロピル - メチル] アセテート；

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシプロパ - 2 - イニル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン；

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシブタ - 2 - イニル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン；

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - [ヒドロキシ (2 - チエニル) メチル] テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン；

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - エチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン；

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - (1 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メ

チルスルファニル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - アジド - 5 - (1 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシアリル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - ((2 R , 3 R , 5 S) - 3 - アジド - 5 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 (3 H , 6 H) - ジオン ;

3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - アリル - 5 - (1 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - アミノ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 3 - プロピル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 3 - プロピル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシブタ - 2 - イニル] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [(S) - シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

N - [(2 R , 3 R , 5 S) - 2 - (5 - アミノ - 2 , 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル] メタンスルホンアミド ;

N - [(2 R , 3 R , 5 S) - 2 - (5 - アミノ - 2 , 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル] アセトアミド ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - モルホリノ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (1 - ペリジル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

(2 R , 3 S , 5 S) - 2 - (5 - アミノ - 2 , 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - カルボニトリル ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルスルファニル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - (1 - フルオロ - 1 - メチル - エチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (2 - メチルアリル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

および [(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R , 5 R) - 5 - (5 - アミノ - 2 , 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] 2 - メチルプロパノエート ;

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[20] 下記のものから選択される、[1] ~ [19] のいずれかに記載の化合物 :

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシブチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル] - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシプロパ - 2 - イニル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシブタ - 2 - イニル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - (1 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メチルスルファニル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - アジド - 5 - (1 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシアリル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - アリル - 5 - (1 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 5 - アミノ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 3 - プロピル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 3 - プロピル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシブタ - 2 - イニル] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [(S) - シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [(1 S) - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ピロリジン - 1 - イル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

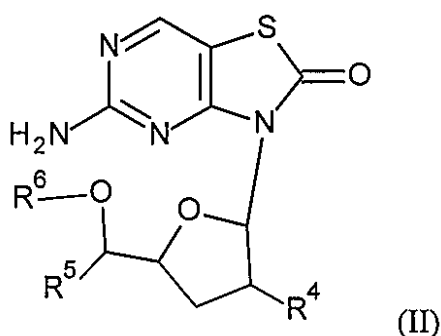
5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルスルファニル - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン ;

および [(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R , 5 R) - 5 - (5 - アミノ - 2 , 7 - ジオキソ - 6 H - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル] 2 - メチルプロパノエート ;

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[21] 式 (I I) の化合物

【化 189】



[式中 :

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル - O - 、 C_{1-6} アルキル - S - 、アジド、シアノ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル - NH - 、(C_{1-6} アルキル) $_2$ N - 、 C_{1-6} アルキルカルボニル - NH - または複素環式アミノであり ;

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり ;

R^6 は、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである]

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー ;

ただし、5 - アミノ - 3 - [3 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン ; [2 - (5 - アミノ - 2 - オキソ - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル] アセテート ; [4 - アセトキシ - 5 - (5 - アミノ - 2 - オキソ - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] メチル アセテート、およびそれらのジアステレオマーを除外する。

[22] R^4 が、ヒドロキシ、メチル、n - プロピル、フルオロイソプロピル、アセチ

ルオキシ、メチルスルファニル、アジド、シアノ、アリル、2-メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

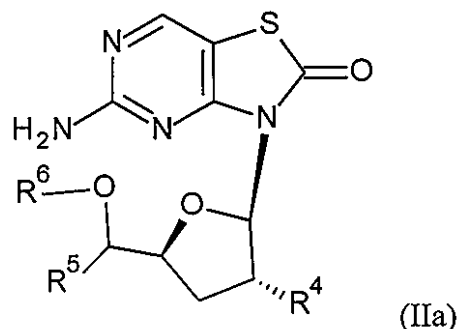
R⁵ が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R⁶ が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

[21] に記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[23] [21] または [22] に記載の式 (II a) の化合物

【化 190】



[式中：

R⁴ は、ヒドロキシ、C₁-6 アルキル、ハロ C₁-6 アルキル、C₁-6 アルキルカルボニル - O -、C₁-6 アルキル - S -、アジド、シアノ、C₂-6 アルケニル、C₁-6 アルキルスルホニル - NH -、(C₁-6 アルキル)₂N -、C₁-6 アルキルカルボニル - NH - または複素環式アミノであり；

R⁵ は、水素、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ C₁-6 アルキル、C₃-7 シクロアルキル、C₂-6 アルキニル、C₂-6 アルケニル、ベンジルおよびチオフェニルであり；

R⁶ は、水素または C₁-6 アルキルカルボニルである]

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー；

ただし、5-アミノ-3-[3-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-オン；[2-(5-アミノ-2-オキソ-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アセテート；[4-アセトキシ-5-(5-アミノ-2-オキソ-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル)テトラヒドロフラン-2-イル]メチル アセテート、およびそれらのジアステレオマーを除外する。

[24] R⁴ が、ヒドロキシ、メチル、n-プロピル、フルオロイソプロピル、アセチルオキシ、メチルスルファニル、アジド、シアノ、アリル、2-メチルアリル、メチルスルホニルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり；

R⁵ が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、ビニル、アリル、ベンジル、エチニル、1-プロピニル、メトキシメチルまたはチオフェニルであり；

R⁶ が、水素、アセチルまたはイソブチリルである；

[21] ~ [23] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[25] R⁴ が、ヒドロキシ、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルキル - S -、アジドまたは C₂-6 アルケニルであり；

R⁵ が、C₁-6 アルキル、C₃-7 シクロアルキル、C₂-6 アルキニルまたは C₂-6 アルケニルであり；

R^6 が、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである；

[2 1] ~ [2 4] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[2 6] R^4 が、ヒドロキシ、メチル、プロピル、メチルスルファニル、アジドまたはアリルであり；

R^5 が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ビニル、エチニルまたは 1 - プロピニルであり；

R^6 が、水素またはイソブチリルである；

[2 1] ~ [2 4] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[2 7] R^4 が、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルカルボニル - O - であり；

R^5 が、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり；

R^6 が、水素または C_{1-6} アルキルカルボニルである；

[2 1] ~ [2 4] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[2 8] R^4 が、ヒドロキシまたはアセチルオキシであり；

R^5 が、エチルまたはシクロプロピルであり；

R^6 が、水素またはアセチルである；

[2 1] ~ [2 5] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[2 9] 下記のものから選択される、[2 1] ~ [2 8] のいずれかに記載の化合物：

5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - (1 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン - 2 - イル] チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン；

[(2 R , 3 R , 5 S) - 2 - (5 - アミノ - 2 - オキソ - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシプロピル) テトラヒドロフラン - 3 - イル] アセテート；

1 - [(2 S , 4 R , 5 R) - 5 - (5 - アミノ - 2 - オキソ - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] プロピル アセテート；

[(S) - [(2 S , 4 R , 5 R) - 5 - (5 - アミノ - 2 - オキソ - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] - シクロプロピル - メチル] アセテート；

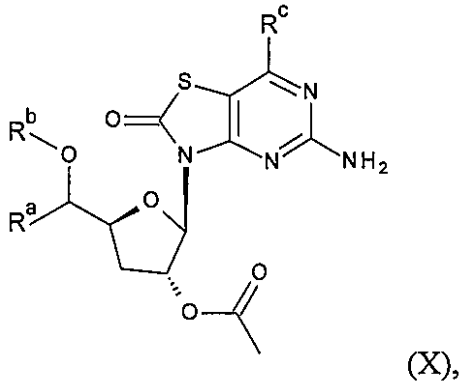
および 5 - アミノ - 3 - [(2 R , 3 R , 5 S) - 5 - [シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル] - 3 - ヒドロキシ - テトラヒドロフラン - 2 - イル] チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン；

またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[3 0] 下記の工程を含む、[1] ~ [2 9] のいずれかに記載の化合物の製造方法：

(a) 式 (X) の化合物

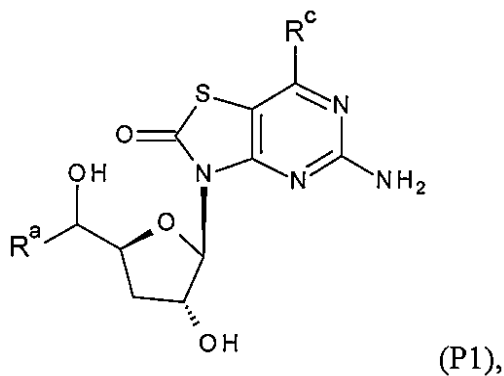
【化 1 9 1】



[式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^b はアシル、ベンゾイル、*tert*-ブチル（ジメチル）シリルまたは *tert*-ブチル（ジフェニル）シリルであり； R^c は水素またはヒドロキシである] を塩基またはフルオリド試薬と反応させる；

(b) 式 (P1) の化合物

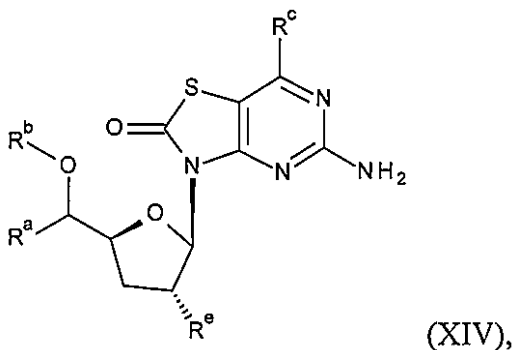
【化 1 9 2】



[式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^c は水素またはヒドロキシである] を酸無水物または酸塩化物と反応させる；

(c) 式 (XIV) の化合物

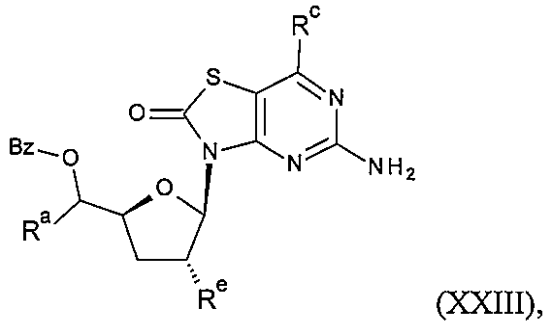
【化 1 9 3】



[式中の R^a は R^2 または R^5 であり； R^b はアシル、ベンゾイルまたは *tert*-ブチル（ジフェニル）シリルであり； R^c は水素またはヒドロキシであり； R^d はトリフルオロメチルスルホニルまたは *p*-トリルスルホニルであり； R^e は R^1 または R^4 である] を塩基またはフルオリド試薬と反応させる；

(d) 式 (XXIII) の化合物

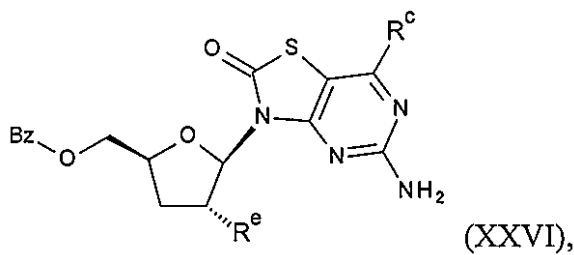
【化 1 9 4】



[式中の R^a は R^2 または R^5 であり ; R^c は水素またはヒドロキシであり ; R^e は R^1 または R^4 である] を塩基と反応させる ;

(e) 式 (X X V I) の化合物

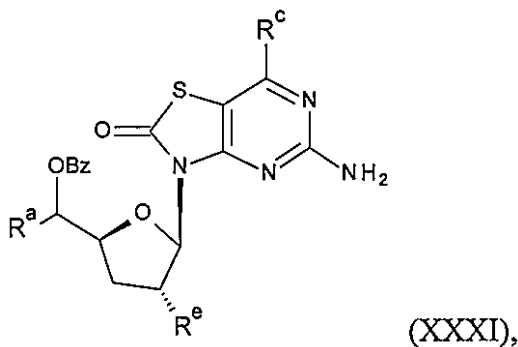
【化 1 9 5】



[式中の R^c は水素またはヒドロキシであり ; R^e は R^1 または R^4 である] を塩基と反応させる ;

(f) 式 (X X X I) の化合物

【化 1 9 6】



[式中の R^a は R^2 または R^5 であり ; R^c は水素またはヒドロキシであり ; R^e は R^1 または R^4 である] を塩基と反応させる ;

または R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は [1] ~ [1 8]、[2 1] ~ [2 8] のいずれかに定めたものである。

[3 1] 治療上活性な物質として使用するための、[1] ~ [2 9] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[3 2] [1] ~ [2 9] のいずれかに記載の化合物および治療上不活性なキャリアーを含む、医薬組成物。

[3 3] B 型肝炎ウイルス感染症の治療または予防のための、[1] ~ [2 9] のいずれかに記載の化合物の使用。

[3 4] B 型肝炎ウイルス感染症の治療または予防に用いる医薬の調製のための、[1] ~ [2 9] のいずれかに記載の化合物の使用。

[3 5] T L R 7 アゴニストとしての、[1] ~ [2 9] のいずれかに記載の化合物の使用。

[3 6] インターフェロン - の産生を誘導するための、[1] ~ [2 9] のいずれかに記載の化合物の使用。

[3 7] B 型肝炎ウイルス感染症の治療または予防のための、[1] ~ [2 9] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[3 8] [3 0] に記載の方法に従って製造した、[1] ~ [2 9] のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容できる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

[3 9] B 型肝炎ウイルス感染症の治療または予防のための方法であって、療法有効量の [1] ~ [2 9] のいずれかに記載の化合物を投与することを含む方法。

[4 0] 前記の発明。