

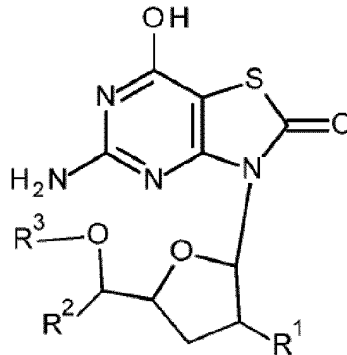
## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41134 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; C07H 19/24;  
C07D 513/04; A61P 31/12**
- (43) Date de publication : **31.03.2021**
- 
- (21) N° Dépôt : **41134**
- (22) Date de Dépôt : **03.12.2015**
- (30) Données de Priorité : **08.12.2014 WO PCT/CN2014/093224**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/078439 03.12.2015**
- (71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **FENG, Song ; GAO, Lu ; YUN, Hongying ; ZHENG, Xiufang ; WANG, Lisha ; CHEN, Dongdong ; LI, Chao ; WANG, Baoxia**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15804128.5**
- 
- (54) Titre : **COMPOSÉS SUBSTITUÉS DE 5-AMINO-6H-THIAZOLO[4,5-D]PYRIMIDINE-2,7-DIONE POUR LE TRAITEMENT ET LA PROPHYLAXIE DES INFECTIONS VIRALES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule (I), dans laquelle R1, R2 et R3 sont tels que décrits ici, et leurs promédicaments ou leur sel, énantiomère ou diastéréoisomère pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, des compositions comprenant les composés ainsi que des procédés d'utilisation des composés comme agonistes de TLR7 pour le traitement et la prophylaxie d'infections virales.

COMPOSÉS SUBSTITUÉS DE 5-AMINO-6H-THIAZOLO[4,5-D]PYRIMIDINE-2,7-DIONE POUR LE TRAITEMENT ET LA PROPHYLAXIE DES INFECTIONS VIRALES

**Revendications**

1. Composé de formule (I),



5

dans laquelle

$R^1$  représente un hydroxy, un alkyle en  $C_{1-6}$ , un alkyle en  $C_{1-6}$ -carbonyl-O-, un alkyle en  $C_{1-6}$ -S-, un azido ou un alcényle en  $C_{2-6}$  ;

$R^2$  représente un alkyle en  $C_{1-6}$ , un alcoxy en  $C_{1-6}$ -alkyle en  $C_{1-6}$ , un cycloalkyle en  $C_{3-7}$ , un alcynyle en  $C_{2-6}$ , un alcényle en  $C_{2-6}$ , un benzyle et un thiophényle ;

$R^3$  représente un hydrogène ou un alkyle en  $C_{1-6}$ -carbonyle ;  
ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un énantiomère ou un diastéréoisomère de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel  $R^1$  représente un hydroxy, un alkyle en  $C_{1-6}$ , un alkyle en  $C_{1-6}$ -S-, un azido ou un alcényle en  $C_{2-6}$ .

3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans lequel  $R^2$  représente un alkyle en  $C_{1-6}$ , un cycloalkyle en  $C_{3-7}$ , un alcynyle en  $C_{2-6}$  ou un alcényle en  $C_{2-6}$ .

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel  $R^3$  représente un hydrogène ou un alkyle en  $C_{1-6}$ -carbonyle.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel

$R^1$  représente un halogénoalkyle en  $C_{1-6}$ , un alkyle en  $C_{1-6}$ -S-, un cyano, un alcényle en  $C_{2-6}$ , un alkyle en  $C_{1-6}$ -sulfonyl-NH-, un  $(\text{alkyle en } C_{1-6})_2\text{N-}$ , un alkyle en  $C_{1-6}$ -carbonyl-NH- ou un amino hétérocyclique ;

$R^2$  représente un hydrogène ;

$R^3$  représente un hydrogène ;

20

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un énantiomère ou un diastéréoisomère de celui-ci.

6. Composé selon la revendication 5, dans lequel R<sup>1</sup> représente un alkyle en C<sub>1-6</sub>-S- ou un amino hétérocyclique.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 choisi parmi :

- 5 la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxypropyl) tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;  
l'acétate de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-5-(1-hydroxypropyl) tétrahydrofuran-3-yle] ;  
l'acétate de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-4-  
10 hydroxy-tétrahydrofuran-2-yl]propyle] ;  
la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxyéthyl) tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;  
la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxybut-3-ényl) tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;  
15 la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxypentyl) tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;  
la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxybutyl) tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;  
la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[cyclopentyl(hydroxy)méthyl]-3-hydroxy-tétrahydrofuran-2-yl]-  
20 6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;  
la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-phényl-éthyl) tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;  
la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxy-3-méthyl-butyl) tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;  
25 la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[cyclopropyl(hydroxy)méthyl]-3-hydroxy-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;  
l'acétate de [(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-4-hydroxy-tétrahydrofuran-2-yl]-cyclopropyl-méthyle] ;  
la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxyprop-2-ynyl) tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-  
30 thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;  
la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxybut-2-ynyl) tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;

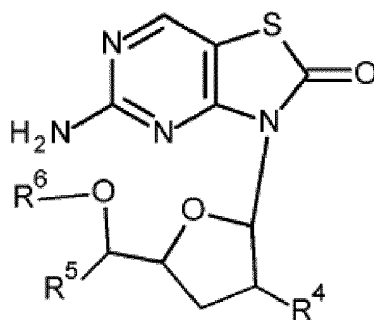
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-[hydroxy(2-thiényl)méthyl]tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-méthoxy-éthyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- 5 la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-hydroxypropyl)-3-méthylsulfanyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-azido-5-(1-hydroxypropyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxyallyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-
- 10 thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-azido-5-((*S*)-1-hydroxyéthyl)tétrahydrofuran-2-yl]thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7(3*H*,6*H*)-dione ;
- la 3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-allyl-5-(1-hydroxypropyl)tétrahydrofuran-2-yl]-5-amino-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- 15 la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hydroxypropyl]-3-propyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-hydroxypropyl]-3-propyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hydroxypropyl]-3-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-
- 20 thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hydroxybut-2-ynyl]-3-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-cyclopropyl(hydroxy)méthyl]-3-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- 25 la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hydroxyéthyl]-3-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hydroxyméthyl)-3-pyrrolidin-1-yl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- le *N*-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-5-
- 30 (hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-3-yl]méthanesulfonamide ;
- le *N*-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-5-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-3-yl]acétamide ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hydroxyméthyl)-3-morpholino-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;

- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hydroxyméthyl)-3-(1-pipéridyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(diméthylamino)-5-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- 5 le (2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-5-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-3-carbonitrile ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hydroxyméthyl)-3-méthylsulfanyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(1-fluoro-1-méthyl-éthyl)-5-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- 10 la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hydroxyméthyl)-3-(2-méthylallyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione
- et le 2-méthylpropanoate de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-4-hydroxy-tétrahydrofuran-2-yl]propyle] ;
- 15 ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un énantiomère ou un diastéréoisomère de ceux-ci.
8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 choisi parmi :
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxypropyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxybutyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- 20 la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[cyclopropyl(hydroxy)méthyl]-3-hydroxy-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxyprop-2-ynyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- 25 la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxybut-2-ynyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-hydroxypropyl)-3-méthylsulfanyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-azido-5-(1-hydroxypropyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- 30 la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxyallyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;

- la 3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-allyl-5-(1-hydroxypropyl)tétrahydrofuran-2-yl]-5-amino-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hydroxypropyl]-3-propyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- 5 la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-hydroxypropyl]-3-propyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hydroxypropyl]-3-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hydroxybut-2-ynyl]-3-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-
- 10 thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-cyclopropyl(hydroxy)méthyl]-3-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-hydroxyéthyl]-3-méthyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- 15 la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hydroxyméthyl)-3-pyrrolidin-1-yl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(hydroxyméthyl)-3-méthylsulfanyl-tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione ;
- et le 2-méthylpropanoate de [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2,7-dioxo-6*H*-thiazolo[4,5-
- 20 *d*]pyrimidin-3-yl)-4-hydroxy-tétrahydrofuran-2-yl]propyle] ;
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un énantiomère ou un diastéréoisomère de ceux-ci.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel le composé est la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxypropyl)tétrahydrofuran-2-yl]-6*H*-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2,7-dione.

- 25 10. Composé de formule (II),



dans laquelle

R<sup>4</sup> représente un hydroxy, un alkyle en C<sub>1-6</sub>, un alkyle en C<sub>1-6</sub>-S-, un azido ou un alcényle en C<sub>2-6</sub>;

5 R<sup>5</sup> représente un alkyle en C<sub>1-6</sub>, un cycloalkyle en C<sub>3-7</sub>, un alcynyle en C<sub>2-6</sub> ou un alcényle en C<sub>2-6</sub>;

R<sup>6</sup> représente un hydrogène ou un alkyle en C<sub>1-6</sub>-carbonyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un énantiomère ou un diastéréoisomère de celui-ci.

11. Composé selon la revendication 10, dans lequel

R<sup>4</sup> représente un hydroxy ou un alkyle en C<sub>1-6</sub>-carbonyl-O- ;

10 R<sup>5</sup> représente un alkyle en C<sub>1-6</sub> ou un cycloalkyle en C<sub>3-7</sub> ;

R<sup>6</sup> représente un hydrogène ou un alkyle en C<sub>1-6</sub>-carbonyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un énantiomère ou un diastéréoisomère de celui-ci.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 11 choisi parmi :

15 la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxypropyl)tétrahydrofuran-2-yl]thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-2-one ;

l'acétate de [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-amino-2-oxo-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-5-(1-hydroxypropyl)tétrahydrofuran-3-yle] ;

l'acétate de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-4-hydroxy-tétrahydrofuran-2-yl]propyle ;

20 l'acétate de [(*S*)-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-4-hydroxy-tétrahydrofuran-2-yl]-cyclopropyl-méthyle] ;

et la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[cyclopropyl(hydroxy)méthyl]-3-hydroxy-tétrahydrofuran-2-yl]thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-2-one ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un énantiomère ou un diastéréoisomère de ceux-ci.

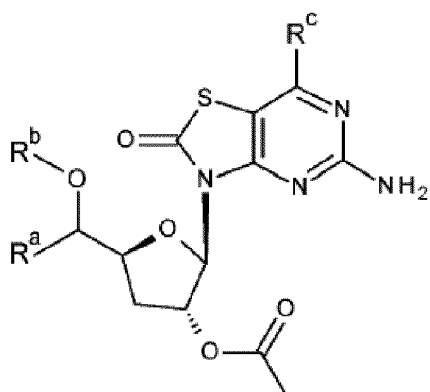
25 13. Composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, dans lequel le composé est la 5-amino-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-hydroxy-5-(1-hydroxypropyl)tétrahydrofuran-2-yl]thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-2-one.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, dans lequel le composé est l'acétate de 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-amino-2-oxo-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-4-hydroxy-

30 tétrahydrofuran-2-yl]propyle.

15. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 comprenant les étapes suivantes :

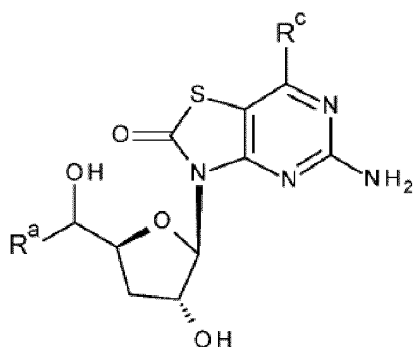
(a) la réaction d'un composé de formule (X),



(X),

5 avec une base ou un réactif fluorure, dans laquelle  $R^a$  représente  $R^2$  ou  $R^5$  ;  $R^b$  représente un acyle, un benzoyle, un *tert*-butyl(diméthyl)silyle ou un *tert*-butyl(diphényl)silyle ;  $R^c$  représente un hydrogène ou un hydroxy ;

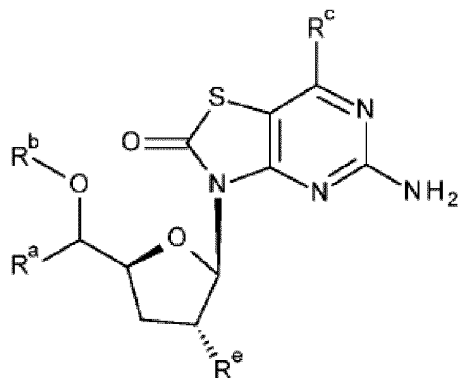
(b) la réaction d'un composé de formule (P1),



(P1),

10 avec un anhydride d'acide ou un chlorure d'acide, dans laquelle  $R^a$  représente  $R^2$  ou  $R^5$  ;  $R^c$  représente un hydrogène ou un hydroxy ;

(c) la réaction d'un composé de formule (XIV),

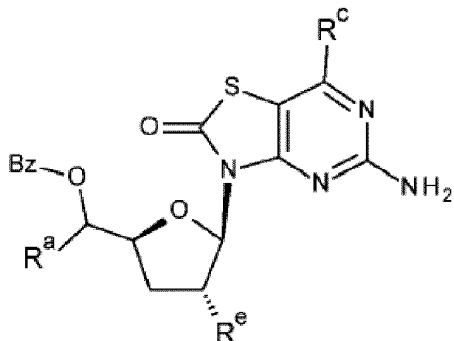


(XIV),



avec une base ou un réactif fluorure, dans laquelle  $R^a$  représente  $R^2$  ou  $R^5$ ;  $R^b$  représente un acyle, un benzoyle ou un *tert*-butyl(diphényl)silyle;  $R^c$  représente un hydrogène ou un hydroxy;  $R^e$  représente  $R^1$  ou  $R^4$ ;

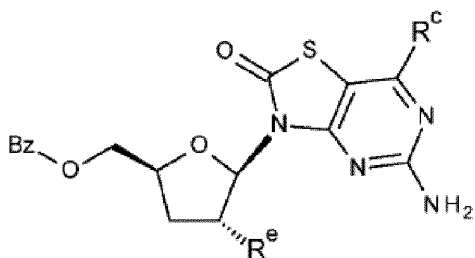
(d) la réaction d'un composé de formule (XXIII),



5 (XXIII),

avec une base, dans laquelle  $R^a$  représente  $R^2$  ou  $R^5$ ;  $R^c$  représente un hydrogène ou un hydroxy;  $R^e$  représente  $R^1$  ou  $R^4$ ;

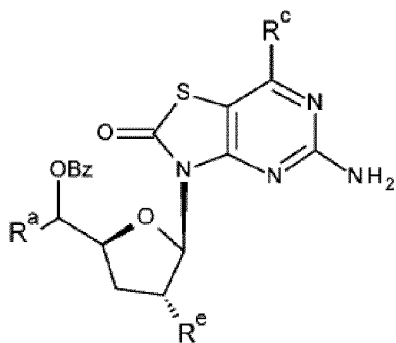
(e) la réaction d'un composé de formule (XXVI),



(XXVI),

10 avec une base, dans laquelle  $R^c$  représente un hydrogène ou un hydroxy;  $R^e$  représente  $R^1$  ou  $R^4$ ;

(f) la réaction d'un composé de formule (XXXI),



(XXXI),

avec une base, dans laquelle  $R^a$  représente  $R^2$  ou  $R^5$ ;  $R^c$  représente un hydrogène ou un hydroxy;  $R^e$  représente  $R^1$  ou  $R^4$ ; ou

15 dans lesquelles  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  et  $R^6$  sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, 10 et 11.

16. Composé ou sels pharmaceutiquement acceptables, énantiomères ou diastéréoisomères selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour une utilisation comme substance thérapeutiquement active.

5 17. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 et un véhicule thérapeutiquement inerte.

18. Composé ou sels pharmaceutiquement acceptables, énantiomères ou diastéréoisomères selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour une utilisation dans le traitement ou la prophylaxie d'une infection par le virus de l'hépatite B.