

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 19.06.01.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 20.12.02 Bulletin 02/51.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : UNIVERSITE DE GENEVE — CH et
MAYOLY SPINDLER — FR.

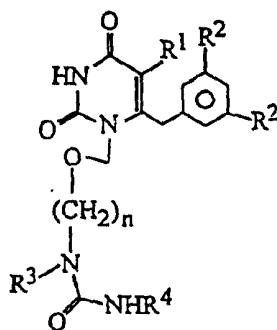
72 Inventeur(s) : TRONCHET JEAN MJ.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : NOVAGRAAF BREVETS.

54 DERIVE D'ACYCLONUCLEOSIDE PYRIMIDINIQUE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET SON
UTILISATION.

57 On décrit un composé ayant la formule générale I
suivante:



dans laquelle:

- n est égal à 3;
- R¹ représente un groupe isopropyle;
- chacun des groupes R² représente indépendamment

l'un de l'autre un groupe méthyle;

- le groupe R³ représente un groupe -OR⁵, où R⁵ est un
groupe pivaloyl et R⁴ est un atome d'hydrogène;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
Ce composé est particulièrement utile comme agent an-

tiviral, et notamment comme agent anti-VIH-1.



DERIVE D'ACYCLONUCLEOSIDE PYRIMIDINIQUE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET SON UTILISATION

Domaine technique

- 5 La présente invention concerne un dérivé d'acyclonucléoside pyrimidinique actif comme inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1, son procédé de préparation et son utilisation.

Etat de la technique

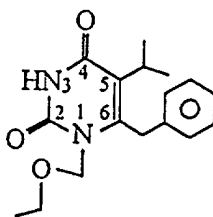
- 10 La tendance actuelle dans le traitement du SIDA consiste à faire appel à des polythérapies n'incluant plus les antiprotéases dont les effets secondaires sont gênants et les modalités de prise du médicament contraignantes pour le patient.

Les polythérapies préconisées comportent donc un ou deux inhibiteurs

- 15 nucléosidiques auxquels sont associés un ou deux inhibiteurs non nucléosidiques [G. J. Moyle, *Infect. Med.* **17(6)** 442-455 (2000)].

Il est donc important de développer de nouveaux inhibiteurs allostériques de la transcriptase inverse pourvus d'une grande activité spécifique et d'une faible toxicité.

- 20 Des inhibiteurs allostériques de la transcriptase inverse à structure d'acyclonucléosides sont décrits par exemples dans les demandes de brevet EP-A-0 449 726 , WO-A-97/00432, WO-A-97/00309, WO-A-96/16675, WO-A-95/18109, EP-A-0 631 783, EP-A-0 420 763, l'exemple le plus connu
- 25 étant l' EMIVIRINE ayant la Formule A suivante :



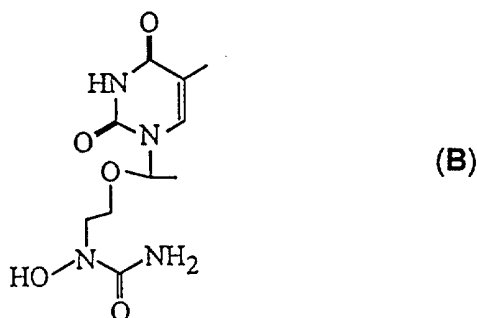
(A)

30

- Ces inhibiteurs allostériques de la transcriptase inverse à structure d'acyclonucléosides agissent à des concentrations nanomolaires et ils ont le
- 35 désavantage de sélectionner très rapidement des mutants résistants.

D'autre part, il a été montré par J. M. J. Tronchet, M. Zsély, M. Iznaden, F. Barbalat-Rey, M. Geoffroy & G. Bernardinelli, *Carbohydr. Lett.* **2**, 101-108 (1996) en relation avec le composé de Formule **B** suivante :

5



10

qu'un reste *N*-hydroxyuréido fixé en ω sur le radical porté par N-1 d'une thymine se comportait comme une « pseudo-nucléobase » contractant dans le cristal deux liaisons hydrogène (par son groupe CONH₂) avec la nucléobase d'une autre molécule
15 tandis que le groupe N-OH fonctionnait comme donneur de liaison hydrogène vis-à-vis de l'atome d'oxygène d'un alcool.

Le groupement *N*-hydroxyuréido pouvait donc constituer un candidat intéressant pour contracter de nouvelles liaisons avec le site allostérique de la transcriptase inverse et
20 éventuellement à l'extérieur de celui-ci avec des nucléobases des acides nucléiques « traités » par l'enzyme.

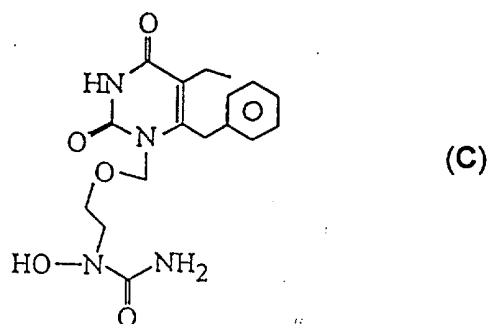
En outre, du point de vue de la cytotoxicité des produits, le groupement *N*-hydroxyuréido pouvait également se révéler un bon candidat car une étude
25 structure-activité d'acyclonucléosides actifs contre le VIH-1 avait montré qu'un groupement hydrophile fixé en N-1 sur la nucléobase devait diminuer la cytotoxicité du composé [J. M. J. Tronchet, M. Grigorov, N. Dolatshahi, F. Moriaud & J. Weber, *Eur. J. Med. Chem.*, **32**, 279-299 (1997)].

30 Ainsi, en introduisant un groupe *N*-hydroxyuréido en position ω de la chaîne fixée en N-1 d'une pyrimidine substituée en C-4 et C-5, on pouvait espérer améliorer l'activité anti-VIH-1 des produits analogues déjà connus.

Cependant, le groupement *N*-hydroxyuréido ne s'est pas révélé suffisant pour assurer une activité puisque le premier composé préparé, à savoir le composé ayant la Formule B ci-dessus s'est révélé totalement inactif contre VIH-1 et le second composé préparé, à savoir le composé ayant la Formule C suivante

- 5 [J. M. J. Tronchet, M. Iznaden, & N. Laroze, *Carbohydr. Lett.* **2**, 313-320 (1997)] s'est révélé très modérément actif (CI₅₀ 70 nM).

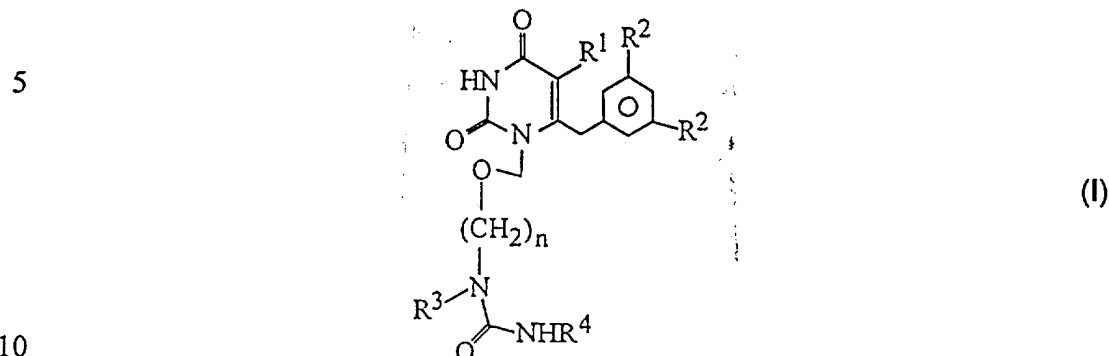
10



- 15 Sur la base de ces faits, les présents inventeurs ont poursuivi leurs recherches et ils ont trouvé avec surprise qu'en rallongeant la chaîne située entre la nucléobase et le groupe *N*-hydroxyuréido de un atome de carbone pour passer d'une chaîne à deux atomes de carbone à une chaîne à trois atomes de carbone, on pouvait obtenir un acyclonucléoside atoxique et actif contre VIH-1 à des concentrations bien plus
- 20 faibles que celles atteintes jusqu'alors avec des produits analogues déjà connus, alors que la même homologation effectuée sur l'analogue du composé de Formule C portant un groupe hydroxyle à la place du groupe *N*-hydroxyuréido [cf. N. Larose, Université de Genève, Thèse No. 3212 (2000)] diminuait sensiblement l'activité.
- 25 La présente invention a été réalisée sur la base de ces résultats.

Exposé de l'invention

La présente invention a pour objet un composé représenté par la Formule générale I suivante :



dans laquelle :

- n est égal à 3;
- 15 - R¹ représente un groupe isopropyle;
- chacun des groupes R² représente indépendamment l'un de l'autre un groupe méthyle;
- le groupe R³ représente un groupe -OR⁵, où R⁵ est un groupe pivaloyle et R⁴ représente un atome d'hydrogène,
- 20 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

La présente invention a également pour objet :

- le composé de Formule I tel que défini ci-dessus pour utilisation comme médicament;
- 25 - le composé de Formule I tel que défini ci-dessus pour utilisation comme agent antiviral, notamment comme agent anti-VIH-1;
- un procédé de préparation du composé de Formule I tel que défini ci-dessus;
- une composition pharmaceutique contenant en tant qu'ingrédient actif au moins le composé de Formule I tel que défini ci-dessus;
- 30 - une composition pharmaceutique contenant une quantité efficace comme antiviral du composé tel que défini ci-dessus; et
- l'utilisation du composé de Formule I tel que défini ci-dessus pour la fabrication d'un médicament anti-VIH-1;

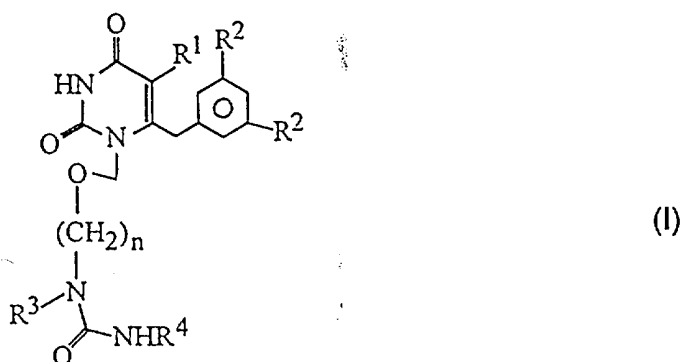
étant entendu que par "composé tel que défini ci-dessus", il faut également comprendre un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

Description détaillée de l'invention.

5

Le composé de la présente invention est représenté par la Formule générale I suivante :

10



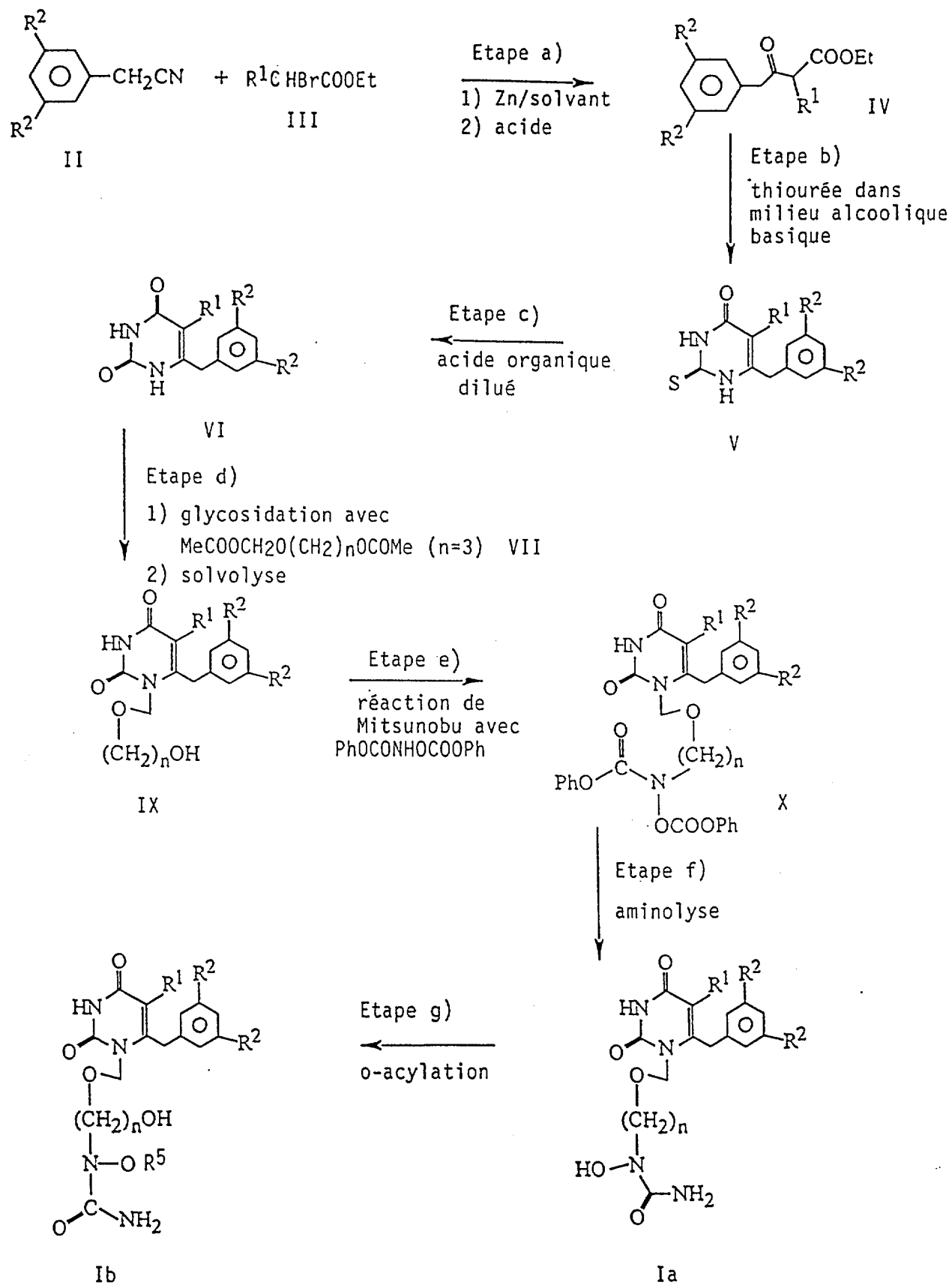
15

dans laquelle :

- n est égal à 3;
- R¹ représente un groupe isopropyle;
- 20 - chacun des groupes R² représente indépendamment l'un de l'autre un groupe méthyle;
- le groupe R³ représente un groupe -OR⁵, où R⁵ est un groupe pivaloyle et R⁴ représente un atome d'hydrogène,
- à savoir le 1-(3-N¹-pivaloyloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-
- 25 isopropyluracile.

Ce composé de la présente invention peut être sous la forme de sels pharmaceutiquement acceptables conventionnels de celui-ci.

- 30 Le composé de la présente invention peut être préparé selon le schéma réactionnel suivant dans lequel n, R¹, R², R³, R⁴ et R⁵ ont les mêmes significations que celles définies ci-dessus .

Schéma réactionnel

Les nucléobases représentées par les Formules **V** et **VI** ci-dessus sont connues et elles sont habituellement préparées par substitution électrophile [cf., p. ex. Y. S. Lee & Y. H. Kim, *Synth. Commun.* **29(9)** 1503-17 (1999)].

- 5 Toutefois, dans le procédé de la présente invention, le cycle pyrimidine des nucléobases modifiées de Formules **V** et **VI** a été construit par condensation selon le principe de la technique décrite dans S.M. Hannick & Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **48**, 3833-3835 (1983).
- 10 Ainsi, la première étape du procédé, dite étape a), consiste à faire réagir un phénylétananitrile de Formule **II** avec un composé de Formule **III**, en présence de Zn dans un solvant approprié, par exemple un éther tel que le tétrahydrofurane, à une température appropriée, par exemple à reflux, puis à traiter le mélange obtenu avec un acide, par exemple l'acide chlorhydrique, pour obtenir le composé de Formule **IV**.
- 15 Ensuite, dans une étape b), ce composé de Formule **IV** est mis à réagir avec de la thiourée dans un milieu alcoolique basique, par exemple dans un milieu sodium/éthanol (Na/EtOH), à une température appropriée, par exemple à reflux, pour obtenir le thiouracile de Formule **V**.
- 20 Le thiouracile de Formule **V** est ensuite transformé dans une étape c) en uracile de Formule **VI** par traitement avec un acide organique dilué approprié, par exemple de l'acide chloroacétique 10 %.
- 25 La fixation de la chaîne sur N¹ de la nucléobase de Formule **VI** est effectuée dans une étape d) par une réaction de glycosidation conventionnelle avec un composé de Formule **VII** dans lequel n est égal à 3, par exemple en présence d'hexaméthylidisilazane (HMDS), de chlorotriméthylsilane (TMSCl) et de tétrachlorure d'étain (SnCl₄) suivie d'une solvolysé de l'ester obtenu, par exemple dans un milieu
- 30 méthanol/triéthylamine (MeOH/Et₃N), pour fournir l'alcool de Formule **IX**.

L'alcool de Formule **IX** est ensuite soumis à une réaction de Mitsunobu pour remplacer son groupement -OH par un groupement azoté qui conduira au groupe N-hydroxyuréido.

Ainsi, le traitement de l'alcool de Formule IX dans les conditions d'une réaction de Mitsunobu conventionnelle en utilisant la *N,O-bis*(phénoxy-carbonyl)hydroxylamine comme nucléophile (étape e) fournit le composé de Formule X qui, après aminolyse conventionnelle (étape f), par exemple avec de l'ammoniac ou un amidure dans un solvant approprié, conduit au composé de Formule Ia qui porte un groupe *N*¹-hydroxyuréido terminal, à savoir un composé représenté par la Formule I dans lequel R³ représente un groupe -OH et R⁴ représente un atome d'hydrogène.

Le composé de Formule Ia peut ensuite être transformé par une réaction d'O-acylation (étape g) en composé de Formule Ib, à savoir le composé de Formule I de la présente invention dans lequel R³ représente un groupe -OR⁵ et R⁴ représente un atome d'hydrogène, comme suit.

Le composé de Formule Ia est ensuite soumis à une réaction d'O-acylation conventionnelle, par exemple avec un agent acylant de formule générale X-CO-R⁶ (où R⁶ est un groupe Me₃C, X pouvant être par exemple un atome d'halogène ou un groupe R⁶COO-, sans que X soit limité à ceux-ci), pour conduire au composé monoacylé de Formule Ib de la présente invention dans lequel R⁵ est un groupe Me₃CCO, plus lipophile que son précurseur Ia et dans lequel le groupe N-OH est protégé contre l'oxydation.

Le composé de la présente invention peut en outre être transformé de manière conventionnelle en sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

Afin de démontrer l'efficacité du composé de la présente invention comme agent antiviral, et notamment comme agent anti-VIH-1, des tests *in vitro* ont été effectués selon le principe et le mode opératoire suivants.

Principe

Le criblage a pour but d'évaluer l'activité antirétrovirale du composé de la présente invention et des composés comparatifs sur la souche VIH-1 la cultivée sur cellules mononuclées du sang périphérique (CMSP).

Pour cela, les composés à tester ont été incubés pendant sept jours (durée du test anti-VIH) avec les CMSP en phase exponentielle de croissance.

5 La capacité des composés à inhiber la réplication virale a ensuite été mesurée dans les surnageants de culture par dosage de l'activité "Reverse Transcriptase" (RT) à l'aide de la trousse RetroSys TR (INNOVAGEN)).

La concentration du composé testé permettant d'inhiber de 50 % la réplication virale a été déterminée. Il s'agit respectivement de la concentration d'inhibition CI_{50} .

10 Parallèlement au criblage, et dans les mêmes conditions, un test de cytotoxicité des composés à tester a été effectué.

Ce test a été révélé par le MTT (bromure de 3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium) après 7 jours de culture [J.G. Park et col., *Cancer Res.* 47(22), 5875-5879 (1987)].

Ce test a permis de déterminer la concentration de produit qui diminue de 50 % la croissance et la viabilité des CMSP (CC_{50}).

20 L'indice thérapeutique (IT) du composé a été calculé comme suit : $IT_{50} = (CC_{50}/CI_{50})$.

Mode opératoire

25 Les CMSP ont été isolées comme décrit dans Ulmer et col., *Immunobiology*, 166(3), 238-250 (1984) à partir d'un donneur sain par un gradient de Ficoll (Nicomed Pharma AS).

30 Les CMSP ont été activées par la phytohémagglutinine pendant trois jours puis cultivées dans une plaque de 96 puits, dans du milieu de base (RPMI) supplémenté par de l'interleukine-2 humaine recombinante.

Tout au long de la culture, les cellules ont été maintenues à 37°C, en atmosphère saturée en humidité, et sous 5 % de CO_2 .

35 Les CMSP ont été pré-traitées une heure en présence des composés à tester à différentes concentrations, puis infectées avec 100 TCID₅₀ de VIH-1-Lai [S. Wain-Hobson et col., *Science* 17, 252 (5008) : 961-965 (1991)].

Trois jours après l'infection par le VIH-1, la moitié du milieu de culture a été renouvelée.

Au jour 7, les surnageants ont été prélevés et congelés à -20°C .

5

La réplication virale a ensuite été mesurée en dosant l'activité "Reverse Transcriptase" (RT) dans les surnageants de culture au moyen de la trousse RetroSys (Innovagen).

10

La RT contenue dans le surnageant synthétise, en présence de bromodeoxyuridine triphosphate (BrdUTP), un brin d'ADN complémentaire à une matrice fixée au fond des puits d'une plaque 96 puits. L'incorporation de BrdU est quantifiée par la fixation d'un anticorps anti-BrdU conjugué à la phosphatase alcaline. L'activité de la phosphatase alcaline liée, mesurée par colorimétrie, est proportionnelle à l'activité de la RT dans le surnageant de culture.

15

Les résultats obtenus résultent d'au moins deux expérimentations distinctes et réalisées en triplicat.

20

Composé de l'invention :

1-(3-N³-pivaloyloxyuréidopropylloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile

Composés comparatifs testés :

25

Composé Comp. 1 : 1-(2-N¹-hydroxyuréidoéthylloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile

Composé Comp. 2: 1-(4-N¹-hydroxyuréidobutylloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile

30

Composé Comp. 3 : 1-(2-N¹-hydroxyuréidoéthylloxyméthyl)-6-benzyl-5-éthyluracile

Composé Comp. 4 : 1-éthylloxyméthyl-6-benzyl-5-isopropyluracile

(Composé de Formule A)

35

Le composé de l'invention et les Composés Comp. 1, Comp. 2 et Comp. 3 testés ont été synthétisés comme indiqué dans les Exemples et le composé Comp. 4 a été synthétisé comme décrit dans la littérature [M. Baba, H. Tanaka, T. Miyasaka, S.

Yuseda, M. Ubasawa, R.T. Walker & E. De Clerq, *Nucleosides Nucleotides*, **14**, 575-583 (1995)].

Résultats des tests

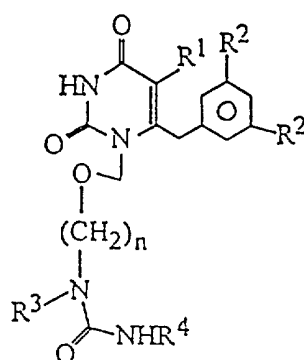
5

Les résultats des tests résultant du dosage de l'activité "Reverse Transcriptase" (RT) sont reportés sur le Tableau 1 ci-dessous qui montre les concentrations d'inhibition à 50% (CI₅₀) contre le VIH-Lai en nM, les concentrations cytotoxiques à 50% (CC₅₀) en nM et l'index thérapeutique IT₅₀ (CC₅₀/CI₅₀) du Composé de la

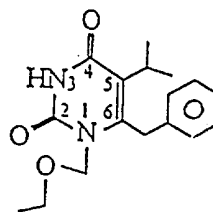
10

présente invention et des composés comparatifs Comp. 1, 2, 3 et 4.

15



(I)



(A)

20

Tableau 1

	R ¹	R ²	n	R ³	R ⁴	CI ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	IT ₅₀
Composé de l'invention	iPr	Me	3	OCCMe ₃	H	1x10 ⁻⁶	6.5x10 ⁴	6.5x10 ¹⁰
Composés Comparatifs								
Comp.1	Et	Me	2	OH	H	0,92	>5 x 10 ⁵	>1,1x10 ⁶
Comp 2	Et	Me	4	OH	H	2.3	>0,5 x 10 ⁵	>0,25 x 10 ⁵
Comp.3 (Formule C)	Et	H	2	OH	H	70	>2,5 x 10 ⁵	>3,5x10 ³
Comp. 4 (Formule A)						2	>3 x 10 ⁴	>1,5 X10 ⁴

Comme on peut le voir sur le Tableau 1, le composé de la présente invention s'est révélé un antiviral très actif contre VIH-1, pour lequel on peut remarquer l'activité spectaculaire et imprévisible, à savoir une activité 1.000.000 fois supérieure à celle de ses congénères ou de ses concurrents.

5

La présente invention fournit donc un nouvel acyclonucléoside comme agent antiviral, notamment agissant comme inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1, atoxique, et qui peut être actif à des concentrations femtomolaires.

10 Ainsi, le composé de la présente invention ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci peut être utilisé comme ingrédient actif dans une composition pharmaceutique, et il peut être utilisé soit seul, soit en mélange avec d'autres ingrédients actifs, notamment dans une composition pharmaceutique destinée à être utilisée comme médicament dans le cadre d'une polythérapie.

15

La présente invention fournit donc également une composition pharmaceutique contenant en tant qu'ingrédient actif au moins le composé de la présente invention ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

20 La quantité du composé de la présente invention ou de son sel pharmaceutiquement acceptable contenue dans la composition dépendra notamment du poids, de l'âge et de l'état du patient ainsi que de l'efficacité du composé.

La composition pharmaceutique de la présente invention peut être sous une forme
25 administrable par voie orale ou par voie systémique, et elle peut contenir tout support ou excipient pharmaceutiquement acceptable approprié.

Le composé de la présente invention est un composé de Formule I dans lequel R^3 est un groupe OR^5 , à savoir un groupe pivaloyloxy.

30

Un tel composé où R^3 est un groupe OR^5 pourra notamment être avantageusement utilisé dans une formule retard.

Le composé de la présente invention dans lequel R^5 est un groupe pivaloyle est
35 particulièrement avantageux car il est plus lipophile que son précurseur et le groupe

N-OH est protégé contre l'oxydation. En outre, il peut être très lentement désacylé dans le sang.

5 L'utilisation du groupe R⁵ ramifié est également avantageuse car elle permet de retarder l'hydrolyse du groupement ester par les estérases.

Grâce à la présente invention, il a été possible d'améliorer la fixation sur le récepteur, à savoir le site allostérique de la transcriptase inverse du VIH-1, ce qui se manifeste par une concentration inhibitrice plus faible, ce qui implique une meilleure sélectivité,
10 un coût de préparation plus faible et une propension à sélectionner des mutants résistants plus faible.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer la présente invention. Cependant, ils ne doivent en aucun cas être considérés comme limitant l'étendue de la présente
15 invention.

EXEMPLES

Les produits de départ, les réactifs et les solvants utilisés dans les synthèses suivantes sont tous des produits commerciaux provenant de chez Fluka (Buchs, Switzerland), Merck (Darmstadt, Germany), ou Aldrich (Buchs, Switzerland), à moins qu'autre chose ne soit spécifié.

Exemple 1

10 **Synthèse du 1-(3-*N*¹-pivaloyloxyuréidopropylloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-isopropyluracile de la présente invention**

1. Synthèse du 1-(3-*N*¹-hydroxyuréidopropylloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-isopropyluracile

15 (Composé de Formule I, dans lequel $n=3$, R^1 est un groupe isopropyle, chaque R^2 est un groupe méthyle, R^3 est un groupe OH et R^4 est un atome d'hydrogène).

A. Synthèse du 6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-isopropyl-uracile

20 (Composé de Formule VI selon le Schéma réactionnel 1 dans lequel R^1 est un groupe isopropyle et chaque R^2 est un groupe méthyle)

A une solution d'acide 2-bromo-3-méthylbutanoïque (3 g, 16,5 mmoles) dans de l'éthanol (200 ml), on a ajouté de l'acide sulfurique concentré (4 ml). Après 36 h d'ébullition à reflux, le milieu réactionnel, amené à température ambiante, a été
25 neutralisé avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. Après distillation de l'éthanol, le milieu réactionnel a été extrait par du dichlorométhane (100 ml). La phase organique a ensuite été séchée sur du sulfate de magnésium et le solvant a été évaporé pour donner le 2-bromo-3-méthylbutanoate d'éthyle (1,91 g, 55 %).

30 Une suspension de poudre de zinc (31,5 g, 0,48 mole) dans du tétrahydrofurane (300 ml) a été portée à ébullition sous reflux, puis il a été ajouté quelques gouttes de 2-bromo-3-méthylbutanoate d'éthyle pour initier la réaction. Après 45 mn à reflux sous agitation magnétique, il a été ajouté du 3,5-diméthylphénylétanenitrile (13,2 g,
35 91 mmoles), puis goutte à goutte, le reste du 2-bromo-3-méthylbutanoate d'éthyle (au

total 19,1 g, 91 mmoles). L'ébullition a été maintenue pendant 15 mn, le mélange a ensuite été refroidi, puis il a été ajouté à celui-ci du tétrahydrofurane (500 ml) et une solution aqueuse de carbonate de potassium à 50 % (100 ml). Après 45 mn d'agitation vigoureuse, la phase organique a été séparée par décantation et la phase aqueuse a été lavée avec du tétrahydrofurane (2 x 100 ml). Les phases organiques rassemblées ont été traitées par une solution aqueuse à 10 % d'acide chlorhydrique (300 ml) pendant 45 mn. Après élimination du tétrahydrofurane par distillation sous pression réduite, le résidu a été repris par du dichlorométhane (300 ml), et la phase organique a été lavée par une solution saturée de monohydrogénocarbonate de sodium (100 ml), séchée sur du sulfate de magnésium et concentrée. La distillation du résidu (134 °C, 10⁻¹ mmHg) fournissait le 3-méthyl-2(3,5-diméthylphénylacétyl)-butanoate d'éthyle (13,2 g, 52 %).

Du sodium métallique (23,8 g, 1.034 moles) a été mis en réaction avec de l'éthanol anhydre (500 ml). A la solution limpide obtenue, il a été ajouté de la thiourée (54,35 g, 714 mmoles) et du 3-méthyl-2(3,5-diméthylphénylacétyl)butanoate d'éthyle (13,14 g, 47,6 moles). Le milieu réactionnel a été maintenu à reflux pendant 6 h, puis concentré sous vide à 40,50 °C. Au résidu obtenu, il a été ajouté de l'acide chlorhydrique concentré (100 ml) puis la solution a été amenée à pH 4 par de l'acide acétique. Le 6-diméthylbenzyl-5-isopropyl-2-thiouracile obtenu a été dissous dans une solution aqueuse à 10 % d'acide chloroacétique (200 ml) et la solution a été maintenue à reflux pendant 24 h puis refroidie à température ambiante et le précipité obtenu a été séparé par filtration et lavé avec de l'éthanol froid puis de l'éther, puis séché sous vide à 40 °C pour fournir le 6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-isopropyluracile (7 g, 54 %).

Point de fusion : 213-214 °C.

B. Synthèse du 1-acétoxy-3-acétoxyméthoxypropane

(Composé de Formule VII selon le Schéma réactionnel 1, dans lequel n = 3)

A un mélange de 1,3-dioxane (3 ml, 0,035 mmole) et d'anhydride acétique (3.3 ml, 0,035 mmole) porté à 0 °C, il a été ajouté une goutte d'acide sulfurique concentré. Le mélange a ensuite été agité 14 h à 20 °C, additionné d'acétate de sodium (2 g) et

filtré. Le résidu distillé sous vide (120 °C, 16 mmHg) fournissait le 1-acétoxy-3-acétoxyméthoxypropane (3,34 g, 50 %) sous forme d'une huile incolore.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) : δ 1,90 (quint., 2H, $J=6\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$),

2,04 (s, 3H, OAc), 2,09 (s, 3H, OAc), 3,69 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OAc}$),

5 4,14 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$), 5,22 (s, 2H, AcOCH_2O).

IR (KBr) : ν_{max} 2994($\nu_{\text{C-H}}$), 1706 et 1682($\nu_{\text{C=O}}$), 1225, 1074 cm^{-1} .

C. Synthèse du 1-(3-*N*¹-hydroxyuréidopropyloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-isopropyluracile

10

A une solution de 6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-isopropyluracile (1,5 g, 5,5 mmoles) obtenu à l'étape A ci-dessus et de 1-acétoxy-3-acétoxyméthoxypropane (2,1 g, 11 mmoles) obtenu à l'étape B ci-dessus dans de l'éthanenitrile (60 ml), il a été ajouté de l'hexaneméthylidisilazane (1,78 g, 11 mmoles) et du chlorotriméthylsilane (1,2 g, 11 mmoles). Après 15 mn à 20 °C, il a été ajouté goutte à goutte une solution de chlorure d'étain^{IV} (2,87 g, 11 mmoles) dans de l'éthanenitrile (15 ml). Après 14 h d'agitation à 20 °C, il a été ajouté du dichlorométhane (100 ml) et une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 ml). La phase organique a ensuite été lavée par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (30 ml) puis par une solution saturée de chlorure de sodium (30 ml), et séchée sur du sulfate de magnésium, puis concentrée. Le résidu obtenu a été soumis à une chromatographie sur colonne «flash» (éther de pétrole/acétate d'éthyle 1:1, $R_F = 0,41$) pour fournir le 1-acétoxypropyloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-isopropyluracile (1,73 g, 75 %) sous forme d'une huile visqueuse.

25

Ce dérivé acétylé (1,7 g, 4,05 mmoles) a été dissous dans du méthanol (40 ml) et il a été ajouté à celui-ci de la triéthylamine (5 ml) et de l'eau (5 ml). Après 48 h d'agitation à 20 °C, la réaction était terminée (CCM). Le milieu réactionnel a été concentré, les restes de produits volatils ont été éliminés par coévaporation avec du toluène et le

30

résidu a été soumis à une chromatographie sur colonne « flash » (dichlorométhane/méthanol 99,5 :0,5) pour fournir le 1-(3-hydroxypropyloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-isopropyluracile (1,43 g, 93 %). A une solution de cet alcool (1,43 g, 3,96 mmoles), de *N*,*O*-(diphénoxy-carbonyl)-hydroxylamine (1,2 g, 4,36 mmoles) et de triphénylphosphine (1,25 g, 4,76 mmoles) dans du tétrahydrofurane

(30 ml), il a été ajouté goutte à goutte à 0 °C une solution d'azodicarboxylate de diisopropyle (0,97 g, 4,76 mmoles) dans du tétrahydrofurane (5 ml). Le milieu réactionnel a été concentré puis soumis à une chromatographie sur colonne «flash» (méthanol/chloroforme 0,3:9,7) pour fournir le 6-(3,5-diméthylbenzyl)-1-[3-(*N*-phénoxycarbonyl-*N*-phénoxycarbonyloxyamino)propyloxyméthyl]-5-isopropyluracile (1,8 g, 79 %) sous la forme d'un solide,
 Point de fusion : 59 – 61°C.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 1,23 (d, 6H, J=6,5Hz, CH-Me₂),

2,03 (quint, 2H, J=6Hz, CH₂-CH₂-CH₂), 2,29 (s, 6H, Me₂Ph),

2,82 (sept., 1H, CHMe₂), 3,75 (t, 2H, OCH₂-CH₂-CH₂-N),
 3,95 (t, 2H, NCH₂CH₂CH₂O), 4,09 (s, 2H, CH₂Ar), 5,12 (s, 2H, NCH₂O),

6,70 (s, 2H, H_{ortho}-benzyle), 6,90 (s, 1H, H_{para}-benzyle), 7,10-7,48 (m, 10, 2PhO),

8,1 (s l, 1H, NH).

IR (CH₂Cl₂) : ν_{max} 3382(ν_{N-H}), 3050-2870(ν_{C-H}), 1806, 1741, 1707 et 1682 (ν_{C=O}) cm⁻¹.

Une solution de ce dernier composé (1,8 g, 3,13 mmoles) dans le méthanol saturé en ammoniac a été agitée à 20 °C jusqu'à disparition du produit de départ (réaction suivie par CCM). Le résidu a été soumis à une chromatographie sur colonne «flash» (méthanol/acétate d'éthyle 1:9) pour fournir le 1-(3-*N*¹-hydroxyuréidopropyloxy-méthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-isopropyluracile désiré (0,74 g, 60 %) sous la forme d'un solide.

Point de fusion : 88 - 90°C.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) : δ 1,29 (d, 6H, J=6,5Hz, CH-Me₂),

1,89 (quint, 2H, J=6Hz, CH₂-CH₂-CH₂), 2,28 (s, 6H, Me₂Ph),

2,88 (sept., 1H, CHMe₂), 3,62 (t, 2H, OCH₂-CH₂-CH₂-N),
 3,68 (t, 2H, NCH₂CH₂CH₂O), 4,09 (s, 2H, CH₂Ar), 5,11 (s, 2H, NCH₂O),

6,70 (s, 2H, H_{ortho}-benzyle), 6,90 (s, 1H, H_{para}-benzyle), 9,00 et 9,87 (2 s l, 3H, NH).

IR (CH₂Cl₂) : ν_{max} 3530(ν_{O-H}), 3430, 3372 et 3190 (ν_{N-H}), 3000-2850 (ν_{C-H}),

1681,5 (ν_{C=O}) cm⁻¹.

2. Synthèse du 1-(3-*N*¹-pivaloyloxyuréidopropylloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-isopropyluracile

(Composé de la présente invention de Formule I, dans lequel $n=3$, R^1 est un groupe isopropyle, chaque R^2 est un groupe méthyle, R^3 est un groupe pivaloyloxy (Me₃CCOO) et R^4 est un atome d'hydrogène).

A une solution de 1-(3-*N*¹-hydroxyuréidopropylloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-isopropyluracile obtenu dans l'exemple 1-C ci-dessus (134 mg, 0,32 mmole) dans de la pyridine (1,5 ml), il a été ajouté 46 mg (0,38 mmole) de chlorure de pivaloyle. Après 14 h d'agitation à 24 °C, la pyridine a été éliminée par coévaporation avec du toluène (2 x 3ml) et le résidu a été repris par du dichlorométhane (10 ml). La phase organique a ensuite été lavée par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (10 ml). La phase aqueuse a été extraite par du dichlorométhane (3 x 10 ml) et les phases organiques, rassemblées, lavées par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (10 mL), une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (10 mL), séchées (sulfate de sodium) abandonnent par distillation du solvant 180 mg de 1-(3-*N*¹-pivaloyloxyuréidopropylloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-isopropyluracile brut qui a été soumis à une chromatographie "flash" sur une colonne de gel de silice (dichlorométhane/méthanol 24:1) pour fournir 127 mg (78%) du 1-(3-*N*¹-pivaloyloxyuréidopropylloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-isopropyluracile désiré sous forme d'un solide.

Point de fusion 68-69 °C;

R_F 0,22 (dichlorométhane/méthanol 24:1).

UV (MeOH) nm (ϵ): 210 (17500) et 268 (9420).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (*d*, 6 H, $J = 6,5$ Hz, CHMe₂), 1,29 (*s*, 9 H, CMe₃), 1,80 (*quint.*, 2 H, $J = 6$ Hz, CH₂-CH₂-CH₂), 2,28 (*s*, 6 H, Me₂Ph), 2,86 (*sept*, 1 H, CHMe₂), 3,62 (*t*, 2 H, OCH₂CH₂CH₂N), 3,72 (*t*, 2 H, OCH₂CH₂CH₂N), 4,08 (*s*, 2 H, CH₂Ar), 5,09 (*s*, 2 H, NCH₂O), 6,69 (*s*, 2 H, H_{ortho}-benzyle), 6,89 (*s*, 1 H, H_{para}-benzyle), 8,66 (*s* *él*, 1 H NH).

¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 20,4 (Me₂Ar), 21,3 (Me₂CH), 26,8 (NCH₂CH₂CH₂-O), 27,0 (Me₃C), 28,4 (Me₂CH), 33,3 (CH₂Ar), 38,5 (Me₃C), 46,6 (NCH₂-CH₂CH₂), 66,4 (OCH₂CH₂CH₂N), 73,1 (NCH₂O), 119,6 (C-5), 125,0 (C_{ortho}-Ar),

128,8 (C_{para} -Ar), 135,1 (C_{ipso} -Ar), 138,8 ($C_{méta}$ -Ar), 148,8 (C-2), 151,8 (C-6),
158,8 (CONH₂), 162,3 (C-4), et 175,7 (COCMe₃).

IR (CH₂Cl₂): ν_{max} 3535 (ν_{N-H}), 3430 et 3386 (ν_{NH_2}), 3052 (ν_{C-H} asymétrique),

1779 ($\nu_{C=O}$ ester), 1705, 1684 ($\nu_{C=O}$ CON) cm⁻¹.

5 SM m/z (%): 355 (4, B-CH₂-OCH₂CH₂CN⁺), 301 (2, B-CH₂O⁺), 285 (3, B-CH₂⁺),
273 (13, BH₂⁺), 272 (62, BH⁺), 271 (5, B⁺), 257 (100, BH⁺ - Me).

Analyse élémentaire pour C₂₆H₃₈N₄O₆ (502,62), 0,5 CH₂Cl₂):

Calculée : C, 58,39; H, 7,21; N, 10,28.

Trouvée : C, 58,14; H, 7,20; N, 10,13.

10

Exemple 2

Synthèse du 1-(2-*N*¹-hydroxyuréidoéthoxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile (Composé Comp. 1)

15

(Composé de Formule I comparatif dans lequel n = 2, R¹ = éthyle, R² = méthyle,
R³ = OH, R⁴ = H).

A. Synthèse du 1-(2-acétoxyéthoxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile

20

Du 6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile (voir Exemple 3) (516 mg, 2 mmoles) et du
1-acétoxy-2-acétoxyméthoxyéthane [A. Rosowski, S. H. Kim. M. Wick, *J. Med. Chem.*
(1981) **24**, 1177-81]] (704 mg, 4 mmoles) ont été mis en suspension, sous
atmosphère d'azote, dans de l'acétonitrile (20 ml). On a ajouté de l'HMDS
25 (hexaméthylidisilazane) (646 mg, 4 mmoles) et du TMSCl (chlorotriméthylsilane)
(435 mg, 4 mmoles) et on a agité pendant 10 mn. On a ajouté alors goutte à goutte
en 10 mn, une solution de chlorure d'étain^{IV} (625 mg, 2,4 mmoles) dans de
l'acétonitrile (5 ml). Après 14 h d'agitation, on a ajouté du dichlorométhane (50 ml) et
une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 ml). On a extrait
30 par du dichlorométhane (3 x 50 ml). Les phases organiques, rassemblées, ont été
lavées par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (25 ml),
par de l'eau (25 ml), puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La
phase organique a été séchée (sulfate de sodium), concentrée, puis a été soumise à
une chromatographie sur colonne «flash» (éther de pétrole/acétate d'éthyle 3:2) pour

fournir le 6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile (690 mg, 92 %) sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 126,0-127,0 °C

R_F 0,28 (hexane/acétate d'éthyle 3:2).

- 5 ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) : δ 1,10 (*t*, 3 H, J = 7,25 Hz, CH₂CH₃), 2,08 (*s*, 3 H, Ac), 2,30 (*s*, 6 H, Me₂Ph), 2,69 (*q*, 2 H, CH₂CH₃), 3,80 (*m*, 2 H, AcOCH₂CH₂O), 4,08 (*s*, 2 H, CH₂Ph), 4,20 (*m*, 2 H, AcOCH₂), 5,18 (*s*, 2 H, OCH₂N), 6,71 (*s*, 2 H, H_{ortho}-benzyle), 6,90 (*s*, 1 H, H_{para}-benzyle), 8,25 (*s él.* 1 H, NH).
IR (KBr) : 3030 (ν_{C-H} arom.), 2950 (ν_{C-H} aliphatique), 1740 et 1705 (ν_{C=O}) cm⁻¹.

- 10 UV (méthanol) ν_{max} (ν) 266 nm (8180).

SM (*m/z* (%)) 374 (4, M⁺), 255 (16, M⁺ - AcOCH₂CH₂O), 119 (11, M⁺ - base), 87 (100, AcOCH₂CH₂⁺).

Analyse élémentaire pour C₂₀H₂₆N₂O₅ (374,44) :

Calculée : C, 64,16; H, 7,00; N, 7,48.

- 15 Trouvée : C, 63,88; H, 7,10; N, 7,37.

B. 6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyl-1-(2-hydroxyéthoxyméthyl)uracile

- Une solution de 1-(2-acétoxyéthoxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile
20 (690 mg, 1,9 mmoles) dans un mélange méthanol/triéthylamine/eau 8:1:1 a été agitée 20 h à 20 °C. Les solvants ont été éliminés par évaporation sous vide puis par coévaporation avec du toluène. Le solide obtenu, recristallisé (méthanol) fournissait 390 mg de 6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyl-1-(2-hydroxyéthoxyméthyl)uracile. Les
liques-mères de cristallisation concentrées, soumises à une chromatographie sur
25 colonne «flash» sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 19:1) fournissaient un échantillon supplémentaire de 80 mg. Rendement total 470 mg (77 %) d'un solide blanc.

Point de fusion : 178,0-179,0 °C ;

R_F 0,12 (éther de pétrole/acétate d'éthyle 9:1)

- 30 ¹H RMN (CD₃OD, 200 MHz) : δ 1,01 (*t*, 3 H, J = 7,5 Hz, CH₂CH₃), 2,25 (*s*, 6 H, Me₂Ph), 2,42 (*q*, 2 H, CH₂CH₃), 3,60 (*m*, 4 H, CH₂CH₂), 4,12 (*s*, 2 H, CH₂Ph), 5,14 (*s*, 2 H, OCH₂N), 6,78 (*s él.* 2 H, H_{ortho}-benzyle), 6,90 (*s él.*, 1 H, H_{para}-benzyle).

IR (KBr) : 3380 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3020 ($\nu_{\text{C-H}}$ arom.), 1708 ($\nu_{\text{C=O}}$) cm^{-1} .

UV (méthanol) ν_{max} (ν) 207 (41500), 268 (15400).

SM (m/z (%)) : 332 (2, M^+), 258 (100, BH^+).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (332,40) :

5 Calculée : C, 65,04; H, 7,28; N, 8,43.

Trouvée : C, 64,93 ; H, 7,30 ; N, 8.36).

C. 1-(2- N^1 -hydroxyuréidoéthoxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile

10 A une solution de 6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyl-1-(2-hydroxyéthoxyméthyl)uracile (0,2 g, 0,6 mmole), de *N,O*-bis(phénoxycarbonyl)hydroxylamine (0,18 g, 0,66 mmole) et de triphénylphosphine (0,19 g, 0,66 mmole) dans du tétrahydrofurane (6 ml), il a été ajouté goutte à goutte à 0 °C du DIAD (diisopropylazodicarboxylate) (145 mg, 0,71 mmole). Le milieu réactionnel, concentré, a été soumis à deux

15 chromatographies sur colonne «flash» de gel de silice successivement, la première utilisant comme éluant le mélange dichlorométhane/méthanol 49:1 et la seconde, le mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole 2:3. On a obtenu ainsi du 6-(2,3-diméthylbenzyl)-5-éthyl-1-(2-*N,O*-bis(phénoxycarbonyl)hydroxyaminoéthoxyméthyl)uracile (0,30 g, 85 %) dont 0,15 g (0,25 mmole) a été dissous dans une solution

20 méthanolique saturée d'ammoniac (10 ml) et agité 24 h à 10 °C. Le milieu réactionnel concentré, soumis à une chromatographie sur colonne «flash» de gel de silice (dichlorométhane/méthanol 19:1) fournissait une huile qui, reprise par de l'éther fournissait le 1-(2- N^1 -hydroxyuréidoéthoxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile (36,6 mg, 36 %) sous forme d'un solide blanc.

25 Point de fusion : 147 – 148°C

R_F 0,18 (dichlorométhane/méthanol 9:1)

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz) : δ 1,09 (*t*, 3 H, $J = 7,5$ Hz, CH_2CH_3), 2,29 (*s*, 6 H, Me_2Ph), 2,48 (*q*, 2 H, CH_2CH_3), 3,22-3,90 (*m*, 4 H, CH_2CH_2), 4,07 (*s*, 2 H, CH_2Ph), 5,10 (*s*, 2 H, OCH_2N), 6,70 (*s*, 2 H, $\text{H}_{\text{ortho-benzyle}}$), 6,90 (*s*, 1 H, $\text{H}_{\text{para-benzyle}}$), 9,76 (*s él.*, 1 H, NH).

30

IR (KBr) : 3498, 3235 et 3190 (ν_{OH} et ν_{NH}), 1703, 1699 et 1688 ($\nu_{\text{C=O}}$) cm^{-1} .

SM (m/z (%)) 345 (1, $\text{M}^+ - \text{NH}_2\text{CHO}$), 327 (6, $\text{M}^+ - \text{NH}_2\text{COH} - \text{H}_2\text{O}$),

271 (100, $\text{M}^+ - \text{NH}_2\text{CONOHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 258 (73, BH^+).

Analyse élémentaire pour $C_{19}H_{26}N_4O_5 \cdot 1/2H_2O$ (339,45) :

Calculée : C, 57,13; H, 6,81; N, 14,03.

Trouvée . C, 56,85; H, 6,63; N, 13,57.

5 Exemple 3

Synthèse du 1-(4-*N*¹-hydroxyuréidobutyloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile (Composé Comp. 2)

- 10 (Composé de Formule I comparatif dans lequel $n = 4$, $R^1 = \text{éthyle}$, $R^2 = \text{méthyle}$, $R^3 = \text{OH}$, $R^4 = \text{H}$).

A. Benzoate de 4-hydroxybutyle

- 15 A une solution de 1,4-butanediol (18 ml, 0,2 mmole) dans de la pyridine (16 ml), on a ajouté lentement à 0 °C, sous atmosphère d'azote, du chlorure de benzoyle (1 ml), 0,1 mmole). Après 4 h d'agitation à 0 °C, le milieu réactionnel a été concentré et la pyridine a été éliminée par co-distillation avec du toluène. Le résidu été extrait à l'éther (3 x 20 ml) et la phase organique a été séchée (sulfate de magnésium),
- 20 concentrée, et soumise à une chromatographie sur colonne «flash» de gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 3:2) pour fournir le benzoate de 4-hydroxybutyle (9,9 g, 55 %) sous forme d'une huile incolore.
- R_F 0,36 (éther de pétrole/acétate d'éthyle 1:1).
- 1H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,79 (*m*, 4 H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$),
- 25 3,60 (*t*, 2 H, $J = 7.0$ Hz, CH_2OH), 4,34 (*t*, 2 H, $J = 8.0$ Hz, $PhCOOCH_2$), 7, 45-8,02 (*m*, 5 H, Ph).

B. 1-(4-Benzoyloxybutyloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile

- 30 A une solution de benzoate de 4-hydroxybutyle (1 g, 5,2 mmoles) dans du dichlorométhane (18 ml), il a été ajouté du paraformaldéhyde (100 mg, 5,2 mmoles). Dans le mélange, porté à 0 °C, on a fait barboter pendant 2 h de l'acide chlorhydrique. Après ce temps, le récipient a été bouché et on a agité à 4 °C pendant 16 h. Le mélange réactionnel a été dilué par du dichlorométhane (10 ml), séché
- 35 (sulfate de magnésium), puis concentré. Cette solution a été ajoutée à une suspension de 6-(3,5-diméthylbenzyl)5-éthyluracile (obtenu comme décrit dans

l'Exemple 3) (400 mg, 1,55 mmoles) et de *N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide (1,1 ml, 4,4 mmoles) dans du dichlorométhane (10 ml) préalablement agitée 30 mn à 20 °C puis additionnée d'iodure de tétrabutylammonium (20 mg, 0,05 mmole). Le mélange a été chauffé à reflux pendant 16 h puis ramené à 20 °C. Il a ensuite été versé dans
 5 une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium maintenue à 0 °C et le mélange a été agité pendant 30 mn. La phase organique, décantée, a été lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (15 ml), séchée (sulfate de magnésium), concentrée et soumise à une chromatographie sur colonne «flash» de gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 7:3) qui fournissait le 1-(4-benzoyloxy-
 10 butyloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile (460 mg, 60 %) sous forme d'une huile.

R_F 0,71 (dichlorométhane/méthanol 19:1).

1H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz) : δ 1,08 (t, 3 H, $J = 8,0$ Hz, CH_2CH_3),
 1,78 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$), 2,29 (s, 6 H, Me_2Ph), 2,48 (q, 2 H, CH_2CH_3),
 15 3,61 (t, 2 H, $J = 5,5$ Hz, $(CH_2)_3CH_2OCH_2$), 4,09 (s, 2 H, CH_2Ph),
 4,34 (t, 2 H, $J = 6,0$ Hz, $PhCOOCH_2$), 5,11 (s, 2 H, OCH_2N),
 6,70 (s *él.*, 2 H, H_{ortho} -benzyle), 6,91 (s, 1 H, H_{para} -benzyle),
 7,40-8,09 (m, 5 H, $PhCO$), 8,38 (s *él.*, 1 H, NH).

IR (NaCl) : 3050 (ν_{C-H} arom.), 2924 (ν_{C-H} aliph), 1702 et 706 ($\nu_{C=O}$) cm^{-1} .

20 UV (EtOH) : ν_{max} (ν) 202 (51500), 220 (33300), 267 (15150) nm.

SM (m/z (%)) 464 (1, M^+), 270 (58, $M^+ - PhCO_2(CH_2)_4O$), 177 (15, $PhCO_2(CH_2)_4^+$),
 105 (100, $PhCO^+$).

Analyse élémentaire pour $C_{27}H_{32}N_2O_5$ (464,57) :

Calculée : C, 69,81; H, 6,94; N, 6,03.

25 Trouvée : C, 69,66; H, 7,02; N, 5,92.

C. 6-(3,5-Diméthylbenzyl)-5-éthyl-1-(4-hydroxybutyloxyméthyl)uracile.

Du 1-(4-benzoyloxybutyloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile (500 mg, 1,08 mmoles) a été additionné à une solution d'hydroxyde de sodium (360 mg, 9 mmoles) dans du méthanol (50 ml) et le mélange a été agité à 20 °C pendant 3 h. Après neutralisation (acide chlorhydrique concentré) et concentration, le résidu a été soumis à une chromatographie sur colonne «flash» (dichlorométhane/méthanol 19:1)
 30

qui fournissait le 6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyl-1-(4-hydroxybutyloxyméthyl)uracile (190 mg, 48 %) sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 101,4-102,8 °C ;

R_F 0,29 (dichlorométhane/méthanol 19:1).

- 5 ¹H RMN (CD₃OD, 200 MHz) : δ 1,00 (t, 3 H, J = 7,5 Hz, CH₂CH₃),
1,54 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2,26 (s, 6 H, Me₂Ph), 2,41 (q, 2 H, CH₂CH₃),
3,52 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 4,11 (s, 2 H, CH₂Ph), 5,10 (s, 2 H, OCH₂N),
6,75 (s, 2 H, H_{ortho}-benzyle), 6,90 (s, 1 H, H_{para}-benzyle).

IR (KBr) 3395 (ν_{O-H}), 1694 et 1637 (ν_{C=O}) cm⁻¹.

- 10 UV (méthanol) : ν_{max} (ν) 270 nm (11174).

SM (m/z (%)) : 360 (1, M⁺), 271 (7, M⁺ - O(CH₂)₄OH),
258 (100, M⁺ - HO(CH₂)₄OCH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₀H₂₈H₂O₄ (360,45) :

Calculée : C, 66,64; H, 7,83; N, 7,77.

- 15 Trouvée : C, 66,39; H, 7,87; N, 7,63.

D. 1-(4-N¹-hydroxyuréidobutyloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile
(Composé Comp. 2)

- 20 A une solution de 6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyl-1-(4-hydroxybutyloxyméthyl)uracile (180 mg, 0,5 mmole), de *N,O*-bis(phénoxycarbonyl)hydroxylamine (150 mg, 0,55 mmole) et de triphénylphosphine (262 mg, 1 mmole) dans le tétrahydrofurane (5 ml), il a été ajouté, goutte à goutte à 0 °C, une solution de DIAD (diisopropylazodicarboxylate) (202 mg, 1 mmole) dans du tétrahydrofurane (81 ml).

- 25 Le mélange réactionnel a alors été ramené à 20 °C, concentré et soumis à une chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/éther éthylique 1:9), puis à une chromatographie sur colonne «flash» (méthanol/chloroforme 3:97) pour conduire à 260 mg du composé intermédiaire 6-(3,5-diméthylbenzyl)-1-[4-(*N*-phénoxycarbonyl-*N*-phénoxycarbonyloxyamino)butyloxyméthyl]-5-éthyluracile

- 30 Ce composé intermédiaire a été immédiatement dissous dans une solution méthanolique saturée d'ammoniac (5 ml) et le milieu réactionnel agité à 20 °C pendant 24 h. A ce moment, le composé intermédiaire avait intégralement réagi (chromatographie sur couche mince) et le milieu réactionnel, concentré, a été soumis

à une chromatographie sur colonne «flash» sur gel de silice (méthanol/acétate d'éthyle 1:9) pour fournir le 1-(4-*N*¹-hydroxyuréidobutyloxyméthyl)-6-(3,5-diméthylbenzyl)-5-éthyluracile (45 mg, 23 %) sous forme d'un solide.

Point de fusion : 148-150 °C,

5 R_F 0,40 (méthanol/acétate d'éthyle 1:9).

¹H RMN (CD₃OD, 200 MHz) : δ 1,00 (t, 3 H, J = 7,5 Hz, CH₂CH₃),

1,56 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2,25 (s, 6 H, Me₂Ph), 2,41 (q, 2 H, CH₂CH₃),

3,42 et 3,51 (2 t, 2x2 H J = 6,25 Hz, NCH₂(CH₂)₂CH₂O et NCH₂(CH₂)₂CH₂O),

4,11 (s, 2 H, CH₂Ph), 5,10 (s, 2 H, OCH₂N), 6,72 (s, 2 H, H_{ortho}-benzyle),

10 6,90 (s, 1 H, H_{para}-benzyle).

IR (KBr) : 3485, 3356 et 3158 (ν_{NH} et ν_{OH}), 1682 et 1652 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$).

SM (*m/z* (%)) : 373 (1,5, M⁺ - NH₂COH), 355 (20, M⁺ - NH₂COH - H₂O),

271 (40, M⁺ - NH₂CONOH(CH₂)₄O), 258 (55, BH⁺), 257 (29, B⁺).

Analyse élémentaire pour C₂₁H₃₀N₄O₅.H₂O (436,51) :

15 Calculée : C, 59,00; H, 7,30; N, 13,10.

Trouvée : C, 59,40; H, 7,28; N, 13,09.

Exemple 4

20 **Synthèse du 1-(2-*N*¹-hydroxyuréidoéthoxyméthyl)-6-benzyl-5-éthyluracile**
(Composé Comp. 3)

(Composé de Formule I comparatif dans lequel n = 2, R¹ = éthyle, R² = H, R³ = OH, R⁴ = H).

25

A. 1-(2-Acétoxyéthoxyméthyl)-6-benzyl-5-éthyluracile

A une suspension de 6-benzyl-5-éthyluracile (690 mg, 3 mmol), préparé comme décrit au point A de l'Exemple 1 en remplaçant l'acide 2-bromo-3-méthylbutanoïque
30 par de l'acide 2-bromobutanoïque et le 3,5-diméthylphénylétanenitrile par du phénylétanenitrile, dans de l'HMDS (hexaméthylidisilazane) (15 ml, 75 mmoles), on a ajouté, sous couverture d'azote, du sulfate d'ammonium (15 mg). Le milieu réactionnel a été maintenu à ébullition sous reflux pendant 14 h, refroidi, puis concentré sous vide. Le résidu a été repris, sous couverture d'azote, par du
35 dichlorométhane anhydre (12 ml). A la solution obtenue, on a ajouté dans des

conditions strictement anhydres, du 1-acétoxy-2-acétoxyméthoxyéthane [A. Rosowski, S. H. Kim. M. Wick, *J. Med. Chem.* (1981) **24**, 1177-81] (1,06 g, 6 mmoles) et du triflate de triméthylsilyle (0,57 ml, 3,3 mmoles). Après 4 h d'agitation à 20 °C, on a ajouté du dichlorométhane (12 ml). La phase organique, lavée par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (10 ml), puis par une solution saturée de chlorure de sodium (10 ml), séchée (sulfate de magnésium) et concentrée, a été soumise successivement à une chromatographie sur colonne «flash» de gel de silice (chloroforme/éthanol 9:1) puis à une seconde chromatographie sur colonne «flash» (éther de pétrole/acétate d'éthyle 1:1) pour fournir le 1-(2-acétoxyéthoxyméthyl)-6-benzyl-5-éthyluracile (380 mg, 69 %) qui a été immédiatement soumis à l'étape suivante.

B. 6-Benzyl-5-éthyl-1-(2-hydroxyéthoxyméthyl)uracile.

A une solution de 1-(2-acétoxyéthoxyméthyl)-6-benzyl-5-éthyluracile (1,74 g, 5,02 mmoles dans du méthanol (30 ml), une solution méthanolique 1 M de méthanolate de sodium (7 ml) a été ajoutée. Après 14 h d'agitation à 20 °C, la solution a été portée à pH 4 par une solution aqueuse 1 M d'acide chlorhydrique. Le milieu réactionnel concentré, soumis à une chromatographie sur colonne de gel de silice (chloroforme/éthanol 19:1) fournissait le 6-benzyl-5-éthyl-1-(2-hydroxyéthoxyméthyl)uracile (1 g, 66 %).

Point de fusion : 120-122 °C,

R_F 0,25 (chloroforme/éthanol 19:1),

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) : δ 0,88 (t, 3 H, $J = 7,25$ Hz, CH_2CH_3),
2,28 (q, 1 H, CH_2CH_3), 3,42 (m, 4 H, CH_2CH_2), 4,10 (s él., 2 H, CH_2Ph),
4,65 (t, 1 H, $J_{\text{CH}_2\text{OH}} = 4,5$ Hz, CH_2OH), 5,01 (s, 2 H, OCH_2N),
7,25 (s él., 5 H, Ph), 11,45 (s él., 1 H, NH).

IR (KBr) 3396 (ν_{OH}), 3028 ($\nu_{\text{C-H}}$ arom.), 2832 ($\nu_{\text{C-H}}$ aliph.) 1706 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

C. 6-Benzyl-5-éthyl-1-(2- N^1 -hydroxyuréidoéthoxyméthyl)uracile
(Composé Comp.3)

A une solution de 6-benzyl-5-éthyl-1-(2-hydroxyéthoxyméthyl)uracile (150 mg,

0,4 mmole) dans du tétrahydrofurane (3 ml), on a ajouté à 20 °C de la triphénylphosphine (126 mg, 0,48 mmole et de la *N,O*-bis(phénoxycarbonyl)-hydroxylamine (120 mg, 0,44 mmole), puis, goutte à goutte, une solution de DIAD (diisopropylazodicarboxylate) (97 mg, 0,48 mmole) dans du tétrahydrofurane (0,5 ml). Le milieu réactionnel, concentré, a été soumis à une chromatographie sur colonne «flash» de gel de silice (chloroforme/éthanol 19:1) pour conduire à 300 mg du composé intermédiaire 6-benzyl-1-[2-(*N*-phénoxycarbonyl-*N*-phénoxycarbonyloxyamino)éthylloxyméthyl]-5-éthyluracile, qui a été immédiatement dissous dans une solution méthanolique saturée d'ammoniac (5 ml). Le milieu réactionnel a été agité 4 h à 20 °C, concentré, puis soumis à une chromatographie sur colonne «flash» de gel de silice (dichlorométhane/éthanol 9:1) pour fournir, après recristallisation (acétate d'éthyle/méthanol) le 1-(2-*N*¹-hydroxyuréidoéthoxyméthyl)-6-benzyl-5-éthyluracile (80 mg, 45 %).

Point de fusion : 276-277 °C,

R_F 0,25 (dichlorométhane/méthane 9:1).

¹H RMN (200 MHz, (CD₃)₂SO, 80 °C) : δ 0,89 (*t*, 3 H, $J = 7,3$ Hz, CH₂CH₃),

2,30 (*q*, 2 H, CH₂CH₃), 3,47 (*t*, 2 H, $J = 6,0$ Hz, NCH₂CH₂),

3,59 (*t*, 2 H, CH₂CH₂O), 4,10 (*s él.*, 2 H, CH₂Ph), 5,03 (*s*, 2 H, OCH₂N),

6,00 (*s*, 2 H, NH₂), 7,22 (*s él.*, 5 H, Ph), 9,13 (*s*, 1 H, NOH),

11,16 (*s él.*, 1 H, NH).

IR (KBr) : 3475 et 3341 (ν_{NH} et ν_{OH}), 1706 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$).

SM (m/z (%)) 317 (3, M⁺ - NH₂COH), 299 (6, M⁺ - NH₂COH - H₂O),

243 (94, M⁺ - NH₂CONOH(CH₂)₂O), 230 (100, M⁺ - NH₂CONOH(CH₂)₂OCH).

UV [MeOH, ν_{max} (ν)] : 205 (21210), 269 (11200) nm.

Analyse élémentaire pour C₁₇H₂₂N₄O₅ (362,39) :

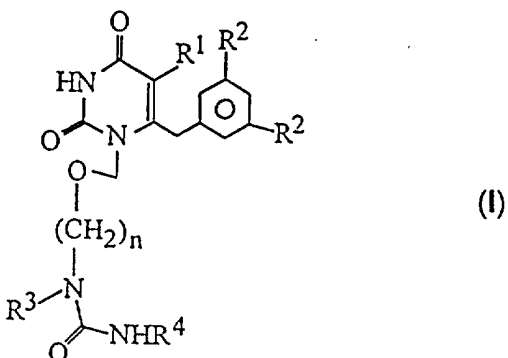
Calculée : C, 56,35; H, 6,12; N, 15,46.

Trouvée : C, 55,89; H, 6,07; N, 15,20.

REVENDICATIONS

1. Composé ayant la formule générale I suivante :

5



10

dans laquelle :

- n est égal à 3;

15 - R¹ représente un groupe isopropyle;

- chacun des groupes R² représente indépendamment l'un de l'autre un groupe méthyle;

- le groupe R³ représente un groupe -OR⁵, où R⁵ est un groupe pivaloyle et R⁴ est un atome d'hydrogène;

20 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

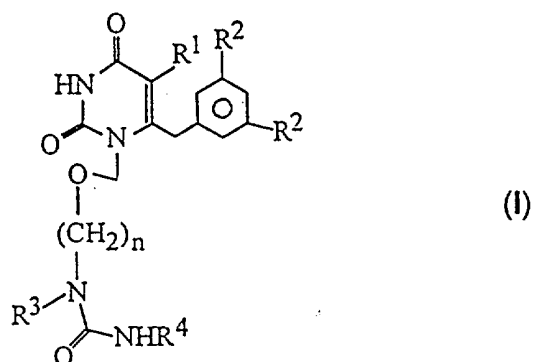
2. Composé selon la revendication 1, pour utilisation comme médicament.

3. Composé selon la revendication 1, pour utilisation comme agent antiviral.

25

4. Composé selon la revendication 3, pour utilisation comme agent anti-HIV-1.

5. Procédé de préparation d'un composé de formule générale I suivante :

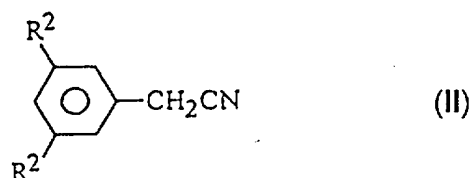


10 dans laquelle :

- n est égal à 3;
- R¹ représente un groupe isopropyle;
- chacun des groupes R² représente indépendamment l'un de l'autre un groupe méthyle;
- le groupe R³ représente un groupe -OR⁵, où R⁵ est un groupe pivaloyle et R⁴ est un atome d'hydrogène;

qui comprend les étapes consistant à :

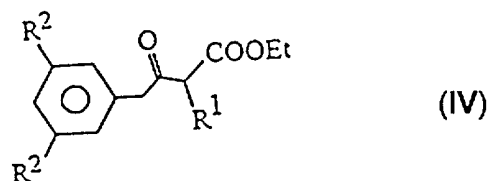
a) faire réagir un composé de formule II suivante :



25 dans laquelle R² est comme défini ci-dessus, avec un composé de Formule III suivante :



30 dans laquelle R¹ est comme défini ci-dessus, en présence de Zn, pour obtenir un composé de Formule IV suivante :

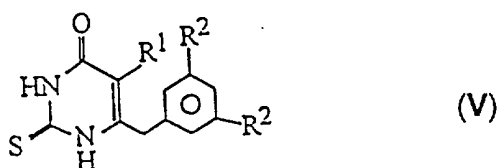


5

dans laquelle R¹ et R² sont comme définis ci-dessus;

b) faire réagir le composé de Formule IV obtenu dans l'étape a) ci-dessus avec de la thiourée dans un milieu alcoolique basique pour obtenir un thiouracile de Formule V suivante :

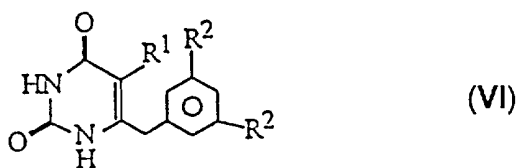
10

15

dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis ci-dessus;

c) faire réagir le thiouracile de Formule V obtenu à l'étape b) ci-dessus avec un acide organique pour obtenir un composé de Formule VI suivante:

20



dans laquelle R¹ et R² sont tels que définis ci-dessus;

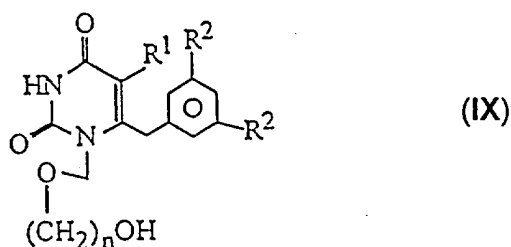
25

d) effectuer une réaction de glycosidation du composé de Formule VI obtenu à l'étape c) ci-dessus avec un composé de Formule VII suivante

30

dans laquelle n est égal à 3, pour obtenir un ester, puis solvolysier l'ester pour fournir l'alcool de Formule IX suivante :

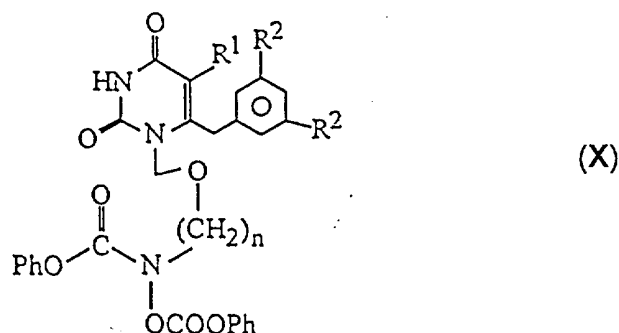
5



dans laquelle n, R¹ et R² sont tels que définis ci-dessus; et

e) soumettre l'alcool de Formule IX obtenu dans l'étape d) ci-dessus à une
 10 réaction de Mitsunobu en utilisant la *N,O*-bis(phénoxycarbonyl)hydroxylamine comme
 nucléophile pour fournir le composé de Formule X suivante :

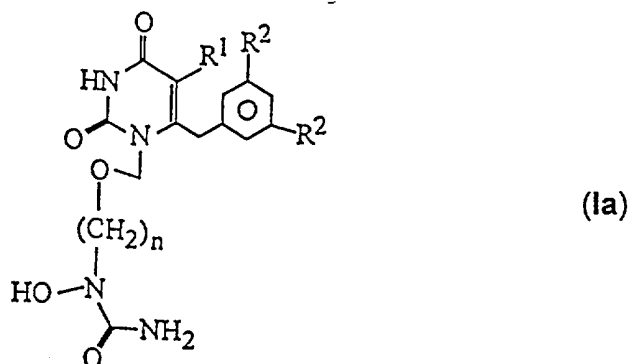
15



20 dans laquelle n, R¹ et R² sont tels que définis ci-dessus;

f) soumettre le composé de Formule X obtenu à l'étape e) ci-dessus à une
 aminolyse, pour fournir le composé de Formule Ia suivante :

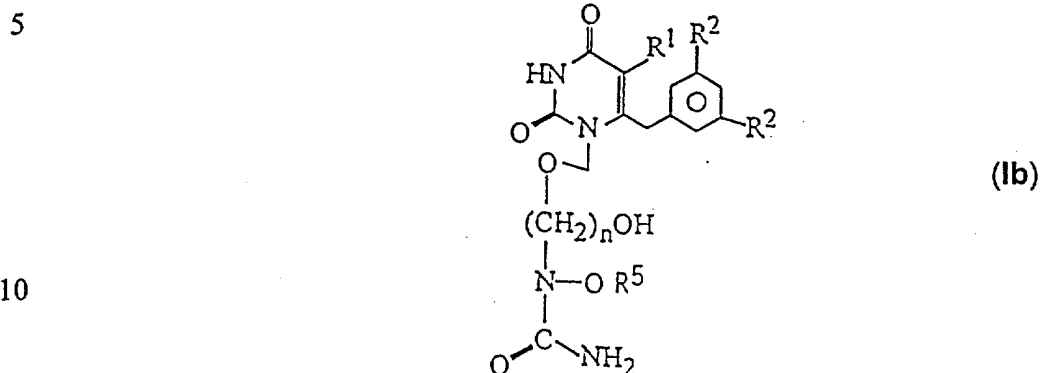
25



30

dans laquelle n, R¹ et R² sont comme définis ci-dessus; et

g) protéger le groupe OH du composé de Formule **1a** obtenu dans l'étape f) ci-dessus avec un groupe R^5 par une réaction d'O-pivaloylation pour obtenir le composé de Formule **1b** suivante :



dans laquelle n , R^1 , R^2 et R^5 sont comme définis ci-dessus.

15

6. Composition pharmaceutique contenant en tant qu'ingrédient actif au moins le composé selon la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

20

7. Composition pharmaceutique contenant une quantité efficace comme antiviral dudit composé selon la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

25

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 ou 7, pour utilisation comme médicament anti-VIH-1.

9. Utilisation d'un composé selon la revendication 1, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour la fabrication d'un médicament anti-VIH-1.