

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 709 754

⑫ N° d'enregistrement national : **93 10798**

⑬ Int Cl⁶ : C 07 H 19/06 , A 61 K 31/70

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

⑭ Date de dépôt : 10.09.93.

⑮ Priorité :

⑯ Date de la mise à disposition du public de la demande : 17.03.95 Bulletin 95/11.

⑰ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑱ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑴ Demandeur(s) : *CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) — FR.*

⑵ Inventeur(s) : *Gosselin Gilles, Imbach Jean-Louis, Aubertin Anne-Marie, Sommadossi Jean-Pierre et Schinazi Raymond F.*

⑶ Titulaire(s) :

⑷ Mandataire : *Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf Warcoin Ahner.*

⑸ **Composés 2' ou 3'-déoxy- et 2', 3'-didéoxy- β -L-pentofuranonucléosides, procédé de préparation et application thérapeutique, notamment anti-virale.**

⑹ La présente invention a pour objet un procédé de préparation stéréospécifique de composés 2' ou 3' déoxy et 2', 3'-didéoxy- β -L-pentofuranonucléosides.

La présente invention concerne également des composés 2' ou 3' déoxy et 2', 3' didéoxy- β -L-pentofuranonucléosides.

La présente invention concerne enfin l'utilisation de ces composés et notamment de 2', 3' didéoxy- β -L-5-fluorocytidine à titre de médicaments et notamment à titre d'agents anti-viraux.

FR 2 709 754 - A1



La présente invention a pour objet un procédé de préparation stéréospécifique de composés 2' ou 3' déoxy et 2', 3'-didéoxy- β -L-pentofuranonucléosides.

La présente invention concerne également des composés 2' ou 3' déoxy et 2', 3' didéoxy- β -L-pentofuranonucléosides.

La présente invention concerne enfin l'utilisation de ces composés à titre de médicaments et notamment à titre d'agents anti-viraux.

A ce jour, la synthèse et l'évaluation biologique des analogues nucléosidiques de configuration L ont fait l'objet de certains travaux, mais jusqu'à récemment, les activités de la plupart des nucléosides étaient uniquement associées à celles de leurs isomères D [A. Holy, in *Synthesis, Structure and Chemistry of Transfer Ribonucleic Acids and their Components* (Proceedings of the International Conference Held in Dymaczewo near Poznan, Poland on September 13-17, 1976), Polish Academy of Sciences, Poznan, 1976, p. 134, et références citées]. Cependant, récemment, la β -L-Thymidine [S. Spadari, G. Mage, F. Focher, G. Ciarrocchi, R. Manserwigi, F. Arcamone, M. Capobianco, A. Carcuro, F. Colonna, S. Iotti et A. Garbesi, *J. Med. Chem.* **35**, 4214 (1992)] et la 2', 3'-didéoxy- β -L-cytidine (β -L-DDC) [M. M. Mansuri, V. Farina, J.E. Starret Jr., D.A. Benigni, V. Brankovan et J.C. Martin, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **1**, 65 (1991)] ont été montrées comme exerçant une activité antivirale relativement limitée en cultures cellulaires contre, respectivement, les virus herpès simplex (HSV) et le virus de l'immunodéficience humaine (HIV), ce dernier étant l'agent causal du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

En réalité, la β -L-DDC a été préalablement rapportée de façon contradictoire comme, d'une part, ne présentant aucune activité contre le HIV [M. Okabe, R.C. Sun, S. Y.-K. Tam, L.J. Todaro et D.L. Coffen, *J. Org. Chem.* **53**, 4780 (1988)] et, d'autre part, exhibant une activité modérée toujours contre le HIV [$IC_{50} = 0,66 \cdot 10^{-6}M$ en culture cellulaire CEM: M.M. Mansuri, Y. Farina, J.E. Starret Jr., D.A. Benigni, V. Brankovan et J.C. Martin, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **1**, 65 (1991)].

D'autre part, des analogues d'isomères L de l'AZT ont été testés et sont apparus comme inactifs comme agent anti-HIV [*J. Org. Chem.* **56**, 3591 (1991)].

C'est pourquoi en série isomérique β -L des analogues nucléotidiques de type dioxolanyl [H.O. Kim, R.F. Schinazi, K. Shanmuganathan, L.S. Jeong,

J.W. Beach, S. Nampalli, D.L. Cannon et C.K. Chu, J. Med. Chem., 36, 519 (1993) et références citées] et de type oxathiolanyl [L.S. Jeong, R.F. Schinazi, J.W. Beach, H.O. KIM, S. Mampalli, K. Shanmuganathan, A.J. Alues, A. McMillan, C.K. Chu et R. Mathis, J. Med. Chem. 36, 181 (1993), et
5 références citées] ont été proposés qui se sont avérés présenter une activité anti-HIV.

La présente invention fournit de nouveaux composés analogues nucléosidiques d'anomérisation β et de configuration L. Parmi ces L
10 énantiomères, un petit nombre d'exemples de β -L-2', 3'-didéoxynucléosides ont été rapportés dans la littérature, mais selon des procédés de synthèse impliquant toujours une séparation des anomères α . [Brevet EP 352 248 A1 24 Jan. 1990 (CA: 113 (5), 41231 w (1990)); Brevet EP 285 884 A2 12 Oct. 1988 (CA: 111 (3), 23911x (1989))] et/ou de leurs
15 énantiomères D. [Brevet JP 02 069 469 A2, 8 mars 1990 (CA: 115 (1), 8560w (1991)); Brevet JP 0 222 9192 A2, 11 septembre 1990 (CA: 114 (11), 102709c (1991)); Brevet JP 0206 9476 A2 8 mars 1990 (CA: 113 (11), 97977m (1990)); L. Kaulina, E. Liepins, M. Lidaks et R.A. Zhuk, Khim. Geterstsikl - Soedin. (1), 101 (1982) [CA: 96 (17), 143 248e (1982)], obtenus de façon concommittante, de sorte que leur stéréospécificité ou leur pureté isomérique peut être
20 mise en doute.

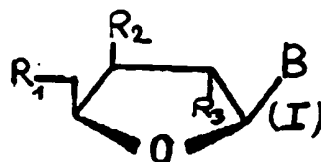
En particulier, le brevet EP 352 248 décrit un procédé de synthèse par condensation d'un sucre et d'une base purique ou pyrimidique.

Toutefois, dans le brevet EP 352 248, le composé sucre de départ possède un hydrogène ou un halogène en position 2', de sorte que la
25 condensation avec la base B conduit à un mélange d'anomères α et β .

La présente invention fournit un procédé qui permet de préparer de façon stéréospécifique les composés β -L-2', 3'-didéoxy nucléosides. Il est apparu après évaluation de leur potentialité en tant qu'agent antiviral, plus particulièrement vis-à-vis du VIH, que certains de ces composés
30 stéréoisomères étaient particulièrement actifs.

La présente invention a donc tout d'abord pour objet un procédé de préparation de composés 2' ou 3' déoxy et 2', 3'-didéoxy- β -L-pentofuranocléosides de formule I:

35

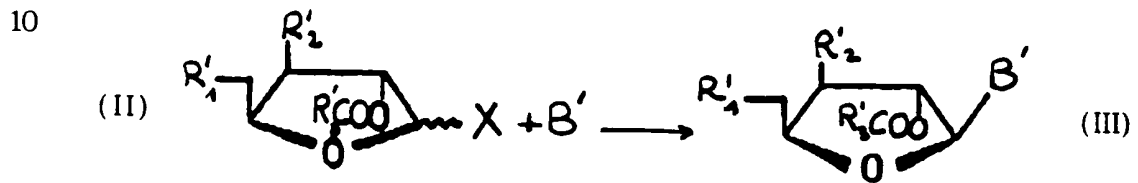


dans laquelle

- B représente une base purique ou pyrimidique;
 - R_1 représente OH;
 - R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre H ou OH;
- 5 - l'un au moins de R_2 et R_3 représente H;

caractérisé en ce que on réalise les étapes suivantes:

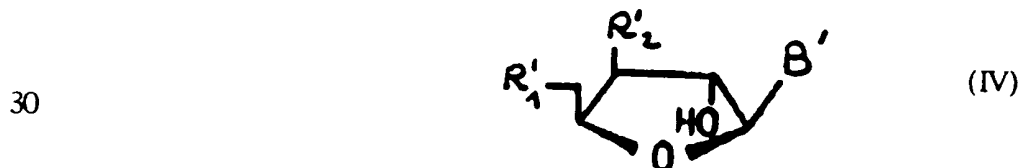
- 1) on condense un composé de formule (II) avec la base B pour obtenir le composé de formule (III)



15

formules (II) et (III) dans lesquelles

- R'_1 et R'_2 ont les significations données pour R_1 et R_2 excepté que quand R_1 et R_2 représentent OH, ledit groupe OH est protégé par un groupe protecteur tel qu'un groupe acyle, benzoyle, benzyle ou silyle,
 - 20 - R'_3 représente un groupe alkyl en C_1 à C_5 ou un radical phényl, éventuellement substitués,
 - X est un groupe partant tel que Cl, Br, I ou un groupe acyloxy ou alkoxy en C_1 à C_5 ,
 - B' est une base purique ou pyrimidique B éventuellement convenablement protégée,
- 25 2) l'on élimine le groupe R'_3 CO en position 2' par déacétylation de manière à obtenir un groupe OH et un composé de formule



- 3) éventuellement, on élimine le groupe OH en position 2';

4) l'on déprotège, le cas échéant, les groupes R'_1 et R'_2 et la base B' de manière à obtenir les composés de formule (I).

La présence d'une protection acyle en position 2' entraîne un couplage stéréospécifique avec la base hétérocyclique conduisant stéréospécifiquement à l'anomère β de nucléoside au cours de la glycosylation selon les règle "trans" de Baker, car il induit la formation d'un acyloxonium intermédiaire.

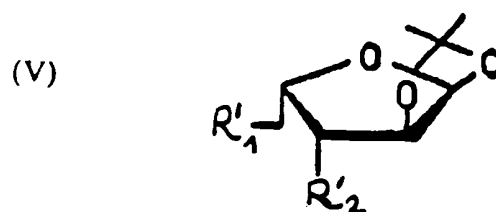
N'importe quelle base hétérocyclique peut être condensée avec le sucre (II). On cite en particulier B représente l'une des bases l'adénine, la guanine, l'hypoxanthine, l'uracile, la thymine ou la cytosine, ces bases pouvant être substituées notamment par halogène en position 5 pour l'uracile et la cytosine.

Pour chaque type de base, les conditions de condensation glycosidique en synthèse nucléosidique sont multiples et bien connues de l'homme de l'art.

Au lieu de l'étape 3) d'élimination ci-dessus, on peut effectuer une substitution du groupe OH par un groupe H_3 , F ou NH_2 avec alors une inversion de configuration sur le carbone considéré. On obtient alors des composés de formule (I) avec $R_2 = N_3$, F ou NH_2 avec la Configuration inverse de celle représentée à la formule (I).

De préférence, dans les composés (II) et (III), R'_3 représente un groupe alkyl en C_1 à C_5 , de préférence CH_3 .

Ainsi, on peut préparer les composés (II), dans lesquels on prépare le composé (II) di-O-acétylé en position 1, 2, dans lequel X et R'_3COO représentent un groupe O-acétyle par acétylolyse du composé 1, 2 isopropylidène-L-xylofuranose de formule (V)



Cette réaction se fait en deux temps:

a) en milieu acide CH_3COOH 85% et H_2SO_4 , puis

b) avec $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ dans la pyridine.

De préférence, R'_2 et $\text{R}'_3\text{COO}$ sont différents, en particulier R'_2 est un groupe O-benzoyl et $\text{R}'_3\text{COO}$ est un groupe O-acyle.

Ainsi, il est possible de déprotéger sélectivement l'alcool en position 2' au moyen d'hydrazine hydratée à l'étape 2) ci-dessus.

Le Schéma I reprend les différentes étapes de synthèse de composés de formule (I) dans laquelle R_2 et R_3 représentent H ou OH en détaillant les conditions réactionnelles de l'homme de l'art. On peut introduire les composés de formule (I) sur les groupes N_3 , F et NH_2 par substitution à la place du groupe OH avec inversion de configuration.

Dans le Schéma I, à partir du L-xylose commercial, deux voies de synthèse sont décrites, toutes deux impliquant l'obtention préalable d'un L-pentofuranose (composés 3 et 14) convenablement protégé et possédant en position 2 un groupement O-acyl participant induisant au cours des réactions de glycosylation la géométrie 1', 2'-Trans désirée pour le nucléoside obtenu (B.R. Baker, in The Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of the Purines, G.E.W. Wroldstentioime et C.M. O'Connor Eds, Churchill London, p. 120 (1957)). On parvient au sucre 3 et 14 à partir du L-xylose qui est transformé en 1, 2-isopropylidène-L-xylorurannose dont l'acétolyse conduit au dérivé di-O-acétylé en 1, 2.

Le composé 1 est obtenu en deux temps à partir d'acétone en présence de sulfate de cuivre puis en milieu acide.

Le composé 1 est mis à réagir avec du $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ dans de la pyridine pour obtenir le un intermédiaire dont les groupes OH en position 5' et 3' sont protégés par un benzoyle. Cet intermédiaire protégé est acétolysé en milieu acide (CH_3COOH 85%, H_2SO_4) puis en présence d'anhydride $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ dans la pyridine pour donner le composé 3.

La première voie de synthèse consiste à condenser le 1, 2-di-O-acétyl-3, 5-di-O-benzoyl-L-xylofuranose (3) avec une base hétérocyclique. La nature du groupement protecteur acétyle du sucre 3 en position 2' entraîne un couplage stéréospécifique conduisant à l'anomère β . le groupement protecteur en position 3' étant différent, on peut ensuite désacétyler sélectivement en position 2' au moyen

d'hydrazine hydratée dans de la pyridine en milieu acide le β -L-xylofuranosyl nucléoside 4 totalement protégé obtenu, conduisant ainsi au composé 5. Ce dernier est ensuite transformé en son dérivé thiocarbonyl qui est soumis à une réaction de déoxygénation radicalaire de type Barton selon un procédé expérimental déjà utilisé en série D (M.J. Robins, D. Nadej, F. Hansske, J.S. Wilson, G. Gosselin, M.C. Bergogne, J.L. Imbach, J. Balzarini et F. De Clercq, *Can. J. Chem.* 66, 1258 (1988)), pour donner le composé 6. La réduction radicalaire de Barton consiste à substituer l'hydrogène de la fonction alcool par un groupement C(S)X (X = imidazole, phénoxy...) puis à réduire la fonction ROC(S)X par rupture homolytique au moyen de Bu₃SnH et d'AIBN. Le composé 6 est débenzoylé pour conduire au 2-déoxy- β -L-thréo-pentofuranosyl nucléoside 7. Une protection sélective de l'hydroxyle primaire 5' conduit au dérivé 8 qui est soumis à une déoxygénation en 3' selon le procédé de type Barton. Finalement, le composé 9 résultant est déprotégé en 5' pour donner le 2', 3'- β -L-pentofuranosyl nucléoside 10.

La deuxième voie de synthèse implique la préparation préalable du 1, 2-di-O-acétyl-3-déoxy-5-O-benzoyl-L-erythro-pentofuranose (14), à ce jour inédit. Pour ce faire, le 1, 2-di-O-isopropylidène- α -L-xylofuranose (1), obtenu en deux étapes à partir du L-xylose et qui est un intermédiaire dans la synthèse du sucre 3 utilisé dans la première voie, est sélectivement benzoylé en position 5 pour donner le composé 11. Ce dernier est converti en son dérivé thiocarbonylé 12 qui est déoxygéné au moyen de triméthylsilylsilane (D.H.R. Barton, D.O. Jang et J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron*, 49, 2793 (1993)) pour conduire au composé 13. Ce composé 13 est déacétoné dans de l'acide acétique aqueux en présence d'acide sulfurique, et l'intermédiaire résultant n'est pas isolé, mais directement acétylé par de l'anhydride acétique dans de la pyridine pour conduire au sucre recherché 14. La condensation de 14 avec un aglycone purique ou pyrimidique conduit au nucléoside protégé 15 qui peut soit être totalement déacétylé au moyen de méthylate de sodium ou d'ammoniac en solution dans le méthanol pour conduire au 3-déoxy- β -L-érythro-pentofuranosyl nucléoside 16, soit être sélectivement déacétylé en 2' au moyen de méthylate de sodium dans le THF pour donner le dérivé 17. Une réaction de déoxygénation selon Barton sur le dérivé 2'-thiocarbonylé de 17 conduit alors au dérivé 9, identique à celui obtenu dans la première voie de synthèse.

Pour illustrer la présente invention, la préparation (selon la première voie de synthèse) et la caractérisation de la 2'-3'-didéoxy- β -L-uridine (β -L-DDU), 10a) et celle de la 2', 3'-didéoxy-5-fluoro- β -L-uridine (β -L-5-fluoro-DDU), 10b) sont décrites dans les exemples qui vont suivre.

5 Pour préparer un composé de formule (I) dans lequel B est la cytosine, on peut selon la présente invention préparer un composé de formule (I) où B est l'uracile, puis transformer le dérivé d'uridine en dérivé de cytidine en transformant l'uracile en cytosine.

10 Les conditions expérimentales sont indiquées au Schéma II qui représente la transformation de la β -L-DDU et la β -L-5-fluoro-DDU. Ces deux composés ont été respectivement transformés (Schéma II) en 2', 3'-didéoxy- β -L-cytidine (β -L-DDC, 21a) et en 2', 3'-didéoxy- β -L-5-fluoro-cytidine (β -L-5-fluoro-DDC, 21b).

15 La β -L-DDU (10a) et la β -L-5-FDDU (10b) sont sélectivement acétylées en position 5' pour donner les composés 18a, b. Ces derniers sont convertis en leurs dérivés thioamides correspondants 19a, b par traitement avec le réactif de Lawesson aux reflux dans le dichloroéthane selon un procédé précédemment développé en série D de l'uridine (J.E. Starrett, Jr., D.R. Tortolani, D.C. Baker, M.T. Omar, A.K. Hebbler, J.A. Wos, J.C. Martin et M.M. Mansuri, Nucleosides Nucleotides, 2, 885 (1990)). Les composés 19a, b sont traités avec de l'ammoniac dans le méthanol soit à température ambiante, soit à 100°C pour conduire, respectivement, à la 2', 3'-didéoxy- β -L-4-thiouridine 20a et à son dérivé 5-fluoré 20b, ainsi qu'à la β -L-DDC (21a) et à la β -L-5-FDDC (21b) recherchées.

25 Alors que les isomères L sont considérés comme moins toxiques que les isomères D, car ils ne provoquent pas, semble-t-il, les mêmes mutations sur la reverse transcriptase, les résultats négatifs observés dans l'art antérieur, en ce qui concerne l'activité antivirale des composés du type 2', 3'-L-didéoxynucléosides (absence d'activité ou faible activité) pourraient être liés à un défaut de stéréospécificité.

30 En effet, la β -L-DCC (21a) et la β -L-5-F-DDC (21b) obtenues selon la présente invention ont été évaluées contre le VIH en cultures cellulaires (voir exemples ci-après) sur lesquelles ces deux molécules se sont révélées actives, avec notamment une très forte activité antivirale pour la β -L-5-FDDC.

35

En outre, la 2', 3'-didéoxy- β -L-5-fluoro-cytidine apparaît active sur des souches résistantes à l'AZT et à la névirapine, cette dernière faisant actuellement l'objet d'essais cliniques.

La présente invention a donc également pour objet des composés stéréoisomères 2' ou 3' déoxy et 2, 3'-didéoxy- β -L-pentofuranonucléosides répondant à la formule suivante



dans laquelle

- R₁, R₂ et R₃ et B ont les significations données ci-dessus.

15 On cite en particulier les composés pour lesquels B représente l'uracile, la 5-fluoro-uracile, l'hypoxanthine, la 5-fluorocytosine la guanine ou l'adénine.

Dans un mode de réalisation de l'invention, R₂ et R₃ représentent H ou OH. Ces composés, dans lesquels l'un de R₂ et R₃ est OH et l'autre est H, 20 peuvent constituer des composés intermédiaires utiles dans la synthèse des dérivés 2', 3' didéoxy- β -L- nucléosides diversement substitués sur le sucre, notamment par des groupes N₃, F ou NH₂.

En particulier, les composés 2'-déoxy de configuration "threo" (voir en particulier Schéma I, les composés 7) et les composés 3'-déoxy de 25 configuration "erythro" (voir en particulier Schéma I, les composés 16 par désoxygénation de leur hydroxyle conduisent aux β -L-2', 3'-didéoxynucléosides.

La présente invention a plus particulièrement pour objet un composé choisi parmi la β -L-ddU, β -L-5 fluoro-ddU, β -L-5-fluoro ddC.

30 Enfin, la présente invention a pour objet l'utilisation des composés selon l'invention à titre de médicament. Il peut s'agir, selon les cas, d'agents antibiotiques, antitumoraux ou d'agents anti-viraux, notamment anti-VIH. En particulier, en ce qui concerne les composés 2',3' didéoxynucléosides selon l'invention, ceux-ci sont plus particulièrement 35 utiles comme agent anti-viral.

La présente invention a notamment pour objet l'application thérapeutique en chimiothérapie antirétrovirale de la β -L-5-F-DDC, plus particulièrement comme agent anti-VIH.

5 D'autres avantages et caractéristiques de la présente invention apparaîtront à la lumière des exemples qui vont suivre.

La Figure 1 représente le Schéma I.

La Figure 2 représente le Schéma II.

10 **EXEMPLE 1 : Préparation du 1, 2-di-O-acétyl-3, 5-di-O-benzoyl-L-xylo-furanose (3)**

Les modes opératoires et le matériel utilisés ont été décrits dans J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1943 (1992).

Le L-xylose a été acheté à Interchim, France.

15 Ce composé **3** est préparé en quatre étapes à partir du L-xylose sans purification des intermédiaires.

20 Selon le même protocole expérimental que décrit dans Gosselin et coll., Nucleic Acid Chemistry, Improved and New Synthetic Procedures, Methods and Techniques, PT4, L.B. Townsend and R.S. Tipan, eds, John Wiley and Sons, Inc., 1991, p. 41.

Le mélange monomérique de **3** a été obtenu sous forme d'un sirop jaune pâle et une recristallisation avec de l'éthanol a conduit à l'anomère α pure (Rdt 26%) point de fusion 104-107°C.

25 Données RMN (DMSO, d): δ 2,06 et 2,10 (2 s, H.3 chacun, 2 COCH₃), 4,50 (m, H2, H5, 5'), 4,85 (m, 1H, H.1), 5,54 (dd, 1H, H-2, J = 4,6 et 5,79Hz (t, 1H, H.3, J = 6,3 Hz)), (6,43 d, 1H, H.1, J = 4,6 Hz), 7,5 - 8,0 (m, 10H, 2 CO C6H5) ; $[\alpha]^{20}_D$ - 125,2°(C) 1,3 CHCl₃; spectre de masse : (FAB > 0 matrice d'alcool 3-nitrobenzylique) m/z 443 [M + HJ⁺, 383 [383 [M - CH₃CO₂], 105 [C₆H₅ C = O]

30 Cacl. pour C₂₂ H₂₂ O₉ (442,41) : C : 62,44 ; H : 5,01 -

Trouvé : C : 62,28 et H : 5,04.

EXEMPLE 2 : Préparation du 1 (2-0-Acétyl-3,5-di-O-benzoyl-β-L-xylo-furanosyl) Uracile (4)

A un mélange d'uracile (1.27 g ; 11,33 mmoles) et de sucre protégé
5 (3) (5,0 g ; 11,30 mmoles), dans de l'acétonitrile anhydre (170 ml), on a
ajouté successivement de l'hexaméthyl-disilazane (1,9 ml ; 9,01 mmoles),
du triméthylchlorosilane (1,15 ml ; 9,06 mmoles) et du chlorure d'étain
(IV) (1,59 ml ; 13,5 g mmoles). La solution limpide obtenue a été ajitée à
10 température ambiante pendant 24 heures. Le mélange réactionnel a été
concentré en un volume réduit, puis dilué avec du chloroforme (150 ml)
puis lavé deux fois avec le même volume d'une solution d'hydrogénate de
carbonate de sodium aqueux et finalement de l'eau. Les couches
organiques ont été séchées sur du sulfate de sodium, filtré sur celite puis
15 évaporé. Le produit obtenu a été purifié sur colonne de chromatographie
de gel de silice [éluent : gradient de méthanol (0,4%) dans du chlorure de
méthylène] pour donner le composé 4 pur (3,709, 66%).

CONDITIONS GENERALES ET INSTRUMENTATION MISES EN OEUVRES : Elles sont identiques à celles rapportées par C. Périgaud, G. Gosselin et J.-L. Imbach, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1943 (1992).

Exemple 3 : 2',3'-Dideoxy- β -L-uridine (β -L-DDU, **10a**).

1-(2-Deoxy- β -L-threo-pentofuranosyl)uracile (**7a**).

Une solution de 1-(3,5-di-O-benzoyl- β -L-xylofuranosyl)uracile (**6a**) (1.4 g ; 3.21 mmol) dans du méthanol ammoniacal (préalablement saturé à 10°C et hermétiquement fermé) (90 ml) est agitée durant deux jours à température ambiante. La solution est évaporée plusieurs fois avec du méthanol sous pression réduite. Le matériel brut obtenu est dissous dans l'eau et la solution résultante est lavée plusieurs fois avec du chloroforme. La phase aqueuse est évaporée et le résidu est directement cristallisé dans le méthanol pour donner 0,6 g (rendement 82 %) de **7a** pur : F : 165-167°C ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆), δ ppm = 11,23 (s, 1H, 3-NH), 7,92 (d, 1H H-6 ; J = 8,1 Hz), 6,04 (dd, 1H, H-1' ; J = 2,0 et 8,3 Hz), 5,26 (d, H, H-5 ; J = 8,1 Hz), 5,26 (d, 1H, OH-3' ; J = 3,2 Hz), 4,69 (t, 1H, OH-5' ; J = 5,3 Hz), 4,20 (m, 1H, H-3'), 3,81 (m, 1H, H-4'), 3,80-3,60 (m, 2H, H-5' et 5"), 2,6-2,5 (m, 1H, H-2', partiellement obscurci par DMSO-*d*₆), 1,85 (dd, 1H, H-2" ; J = 2,0 et 14,7 Hz) ; spectres de masse (matrice : glycerol-thioglycerol, 50:50, v/v):FAB>0 321 [M+glycérol+H]⁺, 229 [M+H]⁺, 117 [s]⁺ et 113 [BH₂]⁺ ; FAB<0 227 [M-H]⁻.

Anal. Calculé pour C₉H₁₂N₂O₅ (M = 228,21) : C 47,36 ; H 5,30 ; N 12,28. Trouvé : C 47,45 ; H 5,46 ; N 12,12.

1-(5-O-Tertiobutyldiphenylsilyl-2-deoxy- β -L-threo-pentofuranosyl)uracile (**8a**).

A une solution de **7a** (0,6 g ; 2,63 mmol) dans de la pyridine anhydre (8 ml) on ajoute du chlorure de tertiobutyldiphenylsilane (0,9 ml ; 3,50 mmol). La solution est agitée durant 4 h à température ambiante, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. De l'eau et du dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique est séparée, lavée

successivement avec une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium et de l'eau, séchée sur sulfate de sodium et filtrée. Après évaporation à sec, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice [éluant : gradient par étape de méthanol (0-2 %) dans le dichlorométhane] pour conduire à 1,2 g (98 %) de **8a** sous forme de mousse : RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm : 11,26 (s, 1H, 3-NH), 7,78 (d, 1H, H-6 ; J = 8,2 Hz), 7,65-7,35 (m, 10 H, 2 C₆H₅), 6,09 (dd, 1H, H-1' ; J = 1,9 et 6,4 Hz), 5,55 (d, 1H, H-5 ; J = 8,2 Hz), 5,30 (d, 1H, OH-3' ; J = 3,1 Hz), 4,25 (m, H, H-3'), 4,05-3,95 (m, 2H, H-4' et 5'), 3,85-3,80 (m, 1H, H-5''), 2,6-2,5 (m, 1H, H-2' partiellement obscurci par DMSO-*d*₆), 1,85 (dd, 1H, H-2'' ; J = 1,9 et 16,5 Hz), 0,93 (s, 9H, (CH₃)₃C) ; spectre de masse (matrice : glycerol-thioglycerol, 50:50, v/v) FAB<0 465 [M-H]⁻ et 111 [B]⁻.

5'-O-Tertibutyldiphenylsilyl-2'.3'-dideoxy-β-L-uridine (9a).

A une solution de **8a** (1,1 g ; 2,36 mmol) dans de l'acetonitrile anhydre (66 ml) on ajoute du O-phénylchlorothionoformate (0,68 ml ; 5,02 mmol) et de la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) (2,64 g ; 21,6 mmol). La solution est agitée durant une nuit à température ambiante puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Du dichlorométhane et de l'eau sont ajoutés. La phase organique est séparée, puis successivement lavée avec une solution aqueuse refroidie 0,5 M d'acide chlorhydrique, de l'eau, une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium et à nouveau avec de l'eau avant d'être séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le résidu (1,9 g) est dissous dans du dioxane anhydre, la solution résultante est évaporée sous pression réduite, et cette opération est répétée trois fois pour conduire au dérivé thiocarbonate brut. Ce dernier est dissous dans du dioxane (28 ml) et traité avec de l'hydrure de tributyletain (1,57 ml ; 5,83 mmol) et de l'α,α'-azobisisobutyronitrile (AIBN) (0,12 g ; 0,73 mmol) à 90°C durant 2 h sous argon. Une quantité supplémentaire de Bu₃SnH (0,63 ml ; 2,3 mmol) et d'AIBN (50 mg ; 0,30 mmol) est rajoutée, et le chauffage est poursuivi durant 30 min. Après évaporation du solvant, du dichlorométhane et de l'eau sont rajoutés. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice [éluant :

gradient par étape de méthanol (0-5 %) dans le dichlorométhane] pour conduire à 0,54 g (rendement 51 %) de **9a** pur qui cristallise dans l'éther éthylique : F = 145-147°C ; UV (EtOH 95) λ_{max} 264 nm, λ_{min} 235 nm ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm : 11,29 (s, 1H, 3-NH), 7,74 (d, 1H, H-6), 7,65-7,40 (m, 10 H, 2 C₆H₅), 5,99 (dd, 1H, H-1' ; J = 3,1 et 7,4 Hz), 5,21 (d, 1H, H-5 ; J = 8,1 Hz), 4,15-4,00 (m, 1H, H-4'), 3,94 (dd, 1H, H-5' ; J = 3,0 et 11,3 Hz), 3,75 (dd, 1H, H-5'' ; J = 4,0 et 11,3 Hz), 2,45-2,20 (m, 1H, H-4'), 2,10-1,85 (m, 3H ; H-2'', 3' et 3''), 0,99 [s, 9H, (CH₃)₃C] ; spectre de masse (matrice : glycerol-thioglycerol, 50:50, v/v) FAB>0 451 [M+H]⁺, 339 [s]⁺ et 113 [BH₂]⁺.

2',3'-Dideoxy- β -L-uridine (β -L-ddU : **10a).**

Le composé **9a** (0,25 g ; 0,55 mmol) est dissous dans du tetrahydrofurane (1,1 ml) et une solution 1,1 M de fluorure de tetra-*n*-butylammonium dans le THF (0,55 ml) est ajoutée. La solution est agitée durant 2 h à température ambiante, puis évaporée sous pression réduite. Du dichlorométhane et de l'eau sont rajoutés, la phase aqueuse est évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice [eluant : gradient par étape de méthanol (0-5 %) dans le dichlorométhane] pour donner 41 mg (rendement 35 %) de **10a** pur qui cristallise dans le dichlorométhane : F = 120-121°C ; UV (EtOH 95) max 262 nm, λ_{min} 231 nm ; RMN-¹H (DMSO)*d*₆ δ ppm : 11,24 (s, 1H, 3-NH), 7,93 (d, 1H, H-6 ; J = 8,1 Hz), 5,93 (dd, 1H, H-1' ; J = 3,4 et 6,7 Hz), 5,57 (d, 1H, H-5 ; J = 8,1 Hz), 5,02 (triplet mal résolu, 1H, OH-5'), 4,05-3,95 (m, 1H, H-4'), 3,70-3,40 [m, 2H, H-5' et 5'' ; après échange D₂O : 3,63 ppm (dd, 1H, H-5' ; J = 3,4 et 12,1 Hz) et 3,49 (dd, 1H, H-5'' ; J = 4,0 et 12,1 Hz), 2,35-2,20 (m, 1H, H-2'), 2,0-1,65 (m, 3H, H-2'', 3' et 3'') ; spectres de masse (matrice : glycerol-thioglycerol, 50:50, v/v) : FAB>0 425 [2M+H]⁺, 213 [M + H]⁺, 113 [BH₂]⁺ et 101 [s]⁺ ; FAB<0 211 [M-H]⁻ et 111 [B]⁻.

Exemple 4 : 2',3'-Dideoxy- β -L-5-fluorouridine (β -L-5-FDDU, **10b)**

1-(2-Deoxy- β -L-threo-pentofuranosyl)-5-fluorouracile (7b**).**

Une solution de 1-(3,5-di-O-benzoyl-2-deoxy- β -L-xylofuranosyl)-5-fluorouracile (**6b**) (0,25 g, 0,55 mmol) dans du méthanol ammoniacal

14

(25 ml) est agitée durant une nuit à température ambiante. La solution est évaporée sous pression réduite et le résidu est évaporé plusieurs fois avec du méthanol. Le matériel brut obtenu est dissous dans de l'eau et la solution résultante est lavée plusieurs fois avec du chloroforme. La phase aqueuse est évaporée et le résidu est directement cristallisé dans le méthanol pour donner 115 mg (rendement 85 %) de **7b** pur : F = 198-200°C ; UV (EtOH 95) λ max 267 nm (ϵ , 8500), λ min 233 nm (ϵ , 2100) ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm = 11,79 (s, 1H, 3-NH), 8,16 (d, 1H, H-6 ; J = 7,4 Hz), 6,05 (dd, 1H, H-1' ; J = 1,8 et 6,5 Hz), 5,38 (d, 1H, OH-3' ; J = 3,3 Hz), 4,73 (t, 1H, OH-5' ; J = 5,4 Hz), 4,30-4,20 (m, 1H, H-3'), 3,85-3,60 (m, 3H, H-4',5' et 5''), 2,60-2,50 (m, 1H, H-2' partiellement obscurci par DMSO-*d*₆), 1,90 (dd, 1H H-2'' ; J = 1,8 et 14,7 Hz) ; spectres de masse (matrice : glycérol-thioglycérol, 50:50, v/v) : FAB>0 339 [M+glycerol+H]⁺, 247 [M+H]⁺, 131 [BH₂]⁺ et 115 [s]⁺ ; FAB<0 245 [M-H]⁻ et 129 [B]⁻.

Anal. Calculé pour C₉H₁₁N₂O₅F (M = 246,20) : C 43,90 ; H 4,51 ; N 11,38 ; F 7,72. Trouvé : C 43,60 ; H 4,57 ; N 11,22 ; F 7,40.

1-(5-O-Monomethoxytrityl-2-deoxy- β -L-threo-pentofuranosyl)-5-fluorouracile (**8b**).

A une solution de **7b** (1,30 g ; 5,28 mmol) dans de la pyridine anhydre (60 ml), on ajoute du 4-méthoxytriphenylchlorométhane (1,96 g ; 6,35 mmol). La solution est agitée durant 48 h à température ambiante, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. De l'eau et du dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique est séparée, lavée successivement avec une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium et de l'eau, séchée sur sulfate de sodium et filtrée. Après évaporation à sec, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (eluant : gradient par étape de méthanol (0-5 %) dans le dichlorométhane) pour conduire à 2,6 g (rendement 95 %) de **8b** sous forme de mousse : RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm : 11,82 (s, 1H, 3-NH), 7,92 (d, 1H, H-6 ; J = 7,3 Hz), 7,5-6,8 (m, 14H, mMTr), 6,11 (d, 1H, H-1' ; J = 7,9 Hz), 5,35 (d, 1H, OH-3' ; J = 3,1 Hz), 4,20-4,15 (m, 1H, H-3'), 4,15-4,10 (m, 1H, H-4'), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,40-3,10 (m, 2H, H-5' et 5''), 2,60-2,45 (m, 1H, H-2' partiellement obscurci par DMSO-*d*₆), 1,90 (d, 1H, H-2'' ; J = 14,7 Hz) ; spectre de masse (matrice :

glycérol-thioglycérol, 50:50,(v/v) : FAB<O 1553 [3M-H]⁻, 1035 [2M-H]⁻, 517 [M-H]⁻, 245 [M-monomethoxytrityl]⁻ et 129 [B]⁻.

5'-O-Monomethoxytrityl-2',3'-dideoxy-β-L-5-fluorouridine (**9b**).

Ce composé est préparé selon un procédé analogue à celui employé lors de la synthèse de **9a**. Ainsi, **8b** (2.8 g ; 5,40 mmol) est mis en réaction avec du O-phenyl chlorothionoformate (1.5 ml ; 11,08 mmol) et de la DMAP (5,97 g, 48,85 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (250 ml) pour donner, après traitement, un résidu qui est traité par du Bu₃SnH (3,75 ml ; 13,93 mmol) et de l'AIBN (0,28 g ; 1,70 mmol) dans du dioxane (95 ml) durant 2 h sous argon. Après traitement, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice [éluant : gradient par étape de méthanol (0-2 %) dans le dichlorométhane] pour conduire à 1.6 g (rendement 59 % de **9b** sous forme de mousse : RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm : 11,84 (s, 1H, 3-NH), 7,90 (d, 1H, H-6 ; J = 6,8 Hz), 7,50-6,80 (m, 14 H, mMTTr), 5,95 (d, 1H, H-1' ; J = 5,9 Hz), 4,20-4,10 (m, 1H, H-4'), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,40-3,15 (m, 2H, H-5' et 5" partiellement obscurci par H₂O), 2,40-2,20 (m, 1H, H-2'), 2,20-1,85 (m, 3H, H-2", 3' et 3") ; spectre de masse (matrice : glycérol-thioglycérol, 50 : 50, v/v): FAB<O 1003 [2M-H]⁻, 501 [M-H]⁻, 229 [M-monomethoxytrityl]⁻, 129 [B].

2',3'-Dideoxy-β-L-5-fluorouridine (β-L-5-FDDU : **10b**).

Le composé **9b** (1.6 g ; 3,18 mmol) est dissous dans de l'acide acétique aqueux à 80 % et la solution est agitée à température ambiante durant 2 h. Après évaporation des solvants, le résidu est coévaporé plusieurs fois avec un mélange toluène-méthanol. Une chromatographie sur colonne de gel de silice [éluant : gradient par étape de méthanol (0-5 %) dans le dichlorométhane] conduit à 0,6 g (rendement 82 %) de **10b** sous forme de mousse : RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm : 11,76 (s, 1H, 3-NH), 8,38 (d, 1H, H-6 ; J = 7,5 Hz), 5,89 (dd, 1H, H-1' ; J = 2,0 et 4,0 Hz), 5,20 (t, 1H, OH-5' ; J = 5,0 Hz); 4,10-4,00 (m, 1H, H-4'), 3,80-3,65 [m, 1H, H-5' ; après échange D₂O: 3,69 ppm, dd, J = 2,8 et 12,3 Hz], 3,60-3,50 [m, 1H, H-5" ; après échange D₂O : 3,50 ppm, dd, J = 3,3 et 12,3 Hz], 2,35-2,20 (m, 1H, H-2'), 2,10-1,80 (m, 3H, H-2", 3' et 3") ;

spectres de masse (matrice : glycérol-thioglycérol, 50 : 50, v/v) : FAB>0 231 [M+H]⁺, 131 [BH₂]⁺, 101 [s]⁺ ; FAB<0 229 [M-H]⁻, [B]⁻.

Exemple 5 : 2',3'-Dideoxy-b-L-cytidine (β -L-DDC, **21a**).

A une solution de β -L-DDU (**10a**) (0,4 g ; 1,88 mmol) dans de la pyridine anhydre (6 ml) on ajoute à 0°C de l'anhydride acétique (0,27 ml ; 2,9 mmol) et le mélange réactionnel est agité 1 h à 0°C, puis 5 h à température ambiante. On rajoute ensuite de l'eau glacée et l'on extrait deux fois avec du chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, coévaporée plusieurs fois avec du toluène et évaporée à sec pour conduire à 0,55 g d'un résidu correspondant à la 5'-O-acétyl β -L-DDU (**18a**) suffisamment pure (ccm) pour être directement utilisée dans l'étape suivante. A une solution du résidu dans du dichlorethane anhydre (49 ml) on ajoute le réactif de Lawesson (Aldrich, Art. 22,743-9 ; 0,64 g ; 1,6 mmol) et le mélange est porté à reflux sous argon durant 2 h. Après évaporation des solvants, le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice [eluant : gradient par étape de méthanol (0-1 %) dans le dichlorométhane] pour donner 0,55 g de 5'-O-acétyl- β -L-4-thiouridine (**19a**) suffisamment pure (ccm) pour être directement utilisée dans la dernière étape. Le résidu est dissous dans du méthanol ammoniacal (11 ml), et la solution est chauffée à 100°C pendant 3 h dans un autoclave. Le mélange est refroidi, évaporé à sec et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice [eluant : gradient par étape de méthanol (0-12 %) dans le dichlorométhane] pour donner 0,33 g (rendement 83 %) de β -L-DDC (**21a**) pure qui cristallise dans l'éthanol : F = 220-222 °C ; UV (EtOH 95) max 273 nm, λ min 252 nm ; RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm = 7,89 (d, 1H, H-6 ; J = 7,4 Hz), 7,15-6,95 (d large, 2H, NH₂), 5,91 (dd, 1H, H-1' ; J = 3,0 et 6,5 Hz), 5,66 (d, 1H, H-5 ; J = 7,4 Hz), 4,99 (t, 1H, OH-5' ; J = 5,2 Hz), 4,05-3,95 (m, 1H, H-4'), 3,60-3,70 [m, 1H, H-5' ; après échange D₂O : dd, 3,64 ppm, J = 3,6 et 12,0 Hz], 3,60-3,50 [m, 1H, H-5" ; après échange D₂O : dd, 3,50 ppm, J = 4,1 et 12,0 Hz], 2,30-2,15 (m, 1H, H-2'), 1,9-1,65 (m, 3H, H-2", 3' et 3") ; $[\alpha]_D^{20}$ -103,6 (c 0,8, méthanol) ; spectres de masse (matrice : glycérol-thioglycérol, 50 : 50, v/v) : FAB>0 423 [2M+H]⁺, 304 [M+glycérol+H]⁺, 212 [M+H]⁺, 112 [BH₂]⁺, 101 [s]⁺ ; FAB<0 210 [M-H]⁻.

Anal. Calculé pour $C_9H_{13}N_3O_3$ ($M = 211.21$) : C 51,18 ; H 6,20 ; N 19,89. Trouvé : C 51,34 ; H 6,25 ; N 20,12.

Exemple 6 : 2',3'-Dideoxy- β -L-5-fluorocytidine (β -L-5-FDDC, **21b**)

A une solution de β -L-5-FDDU (**10b**) (0,55 g ; 2,39 mmol) dans de la pyridine anhydre (10 ml) on ajoute à 0°C de l'anhydride acétique (0,34 ml ; 3,60 mmol) et le mélange réactionnel est agité 1 h à 0 °C puis 3 h à température ambiante. Une quantité supplémentaire d'anhydride acétique (0,22 ml ; 2,33 mmol) est rajoutée et l'agitation est poursuivie pendant 3 h à température ambiante. On rajoute ensuite de l'eau glacée et l'on extrait deux fois avec du chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, coévaporée plusieurs fois avec du toluène, et évaporée à sec pour conduire à 0,67 g d'un résidu correspondant à la 5'-O-acetyl- β -L-5-FDDU (**18b**) suffisamment pure (ccm) pour être directement utilisée dans l'étape suivante. A une solution du résidu dans du dichloroéthane anhydre (67 ml) on ajoute le réactif de Lawesson (0,60 g ; 1,48 mmol) et le mélange est porté au reflux sous argon. Deux quantités supplémentaires de réactif de Lawesson sont rajoutées, respectivement après 2 h (0,41 g ; 1,01 mmol) et 3 h (0,20 g ; 0,49 mmol) de reflux. Après évaporation des solvants, le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice [eluant : gradient par étape de méthanol (0-2 %) dans le dichlorométhane] pour donner 0,48 g de 5'-O-acetyl- β -L-5-fluoro-4-thiouridine (**19b**) suffisamment pure (ccm) pour être directement utilisée dans la dernière étape. Le résidu est dissous dans du méthanol ammoniacal (12 ml) et la solution est chauffée à 100°C pendant 3 h 30 dans un autoclave. Le mélange est refroidi, évaporé à sec et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice [eluant : gradient par étape de méthanol (0-8 %) dans le dichlorométhane] pour donner 0,27 g (rendement 51 %) de β -L-5-FDDC (**21b**) pure qui cristallise dans l'acétate d'éthyle : $F = 158-160^\circ\text{C}$; UV (EtOH 95) λ_{max} 281 nm (ϵ , 8400) et 237 nm (ϵ , 8500) ; min 260 nm (ϵ , 5700) et 225 nm (ϵ , 7800) ; RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 8,28 (d, 1H, H-6 ; $J = 7,4$ Hz), 7,7-7,4 (d large, 2H, NH_2), 5,83 (dd mal résolu, 1H, H-1'), 5,16 (t, 1H, OH-5' ; $J = 5,1$ Hz), 4,05-3,95 (m, 1H, H-4'), 3,8-3,70 [m, 1H, H-5' ; après échange D_2O : dd, 3,71 ppm, $J = 2,7$ et 12,3 Hz], 3,60-3,50 [m, 1H, H-5'' ; après échange D_2O : dd, 3,52 ppm ;

$J = 3,3$ et $12,3$ Hz], 2,35-2,15 (m, 1H, H-2), 1,95-1,75 (m, 3H, H-2", 3' et 3") ; $[\alpha]_D^{20} -80,0$ (-c 1,0, DMSO) ; spectres de masse (matrice : alcool 3-nitrobenzylrique) FAB>0 230 $[M+H]^+$; 130 $[BH_2]^+$ et 101 $[s]^+$; FAB<0 228 $[M-H]^-$.

Anal. Calculé pour $C_9H_{12}N_3FO_3$ (M = 229,21) : C 47,16 ; H 5,28 ; N 18,33. F 8,29. Trouvé : C 46,90 ; H 5,28 ; N 18,07 ; F 8,17.

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques montrant leur intérêt dans le traitement de maladies virales.

Evaluation de l'activité anti VIH 1 sur diverses lignées cellulaires.

VIH = virus de l'immunodéficience humaine.

La réplication du VIH-1 (isolat LAI) dans les lignées cellulaires est mesurée par un dosage de la reverse transcriptase (RTase) dans le surnageant de culture après 5 jours d'infection. Cette activité traduit la présence de virus libéré par les cellules. Après l'adsorption du virus, les composés testés sont ajoutés à différentes concentrations dans le milieu de culture.

L'activité antivirale est exprimée par la concentration la plus faible de composé qui diminue la production de RTase d'au moins 50 % (ED₅₀).

L'effet toxique sur les cellules non infectées est apprécié par une réaction colorimétrique basée sur la capacité des cellules vivantes à réduire le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5 diphenyltetrazolium en formazan après 5 jours d'incubation en présence de différentes concentrations des composés. Les résultats sont exprimés par la concentration la plus faible de composé qui provoque une inhibition d'au moins 50 % de la formation de formazan (CD₅₀).

La β-L-DDC (21a) et plus encore la β-L-5FDDC (21b) ont une ED₅₀ marquée sur le VIH-1 et le VIH-2 comme indiqué ci-après

Composés :		21a	21b	AZT	DDC
CEM-SS/VIH-1 LAI	ED ₅₀	3 10 ⁻⁷ M	3.8 10 ⁻⁸ M	2.5 10 ⁻⁹ M	3.5 10 ⁻⁸ M
	CD ₅₀	8.3 10 ⁻⁵ M	9 10 ⁻⁵ M	> 10 ⁻⁴ M	6 10 ⁻⁵ M
PBM/VIH 1 III B	ED ₅₀	3.5 10 ⁻⁷ M	3 10 ⁻⁸ M	1.1 10 ⁻⁹ M	4 10 ⁻⁸ M
	CD ₅₀	10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M	7 10 ⁻⁵ M	7 10 ⁻⁵ M
PBMC/VIH-2 D 194	ED ₅₀	3.5 10 ⁻⁸ M	4.5 10 ⁻⁸ M	1 10 ⁻⁹ M	2 10 ⁻⁹ M
	CD ₅₀	10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M	8 10 ⁻⁵ M	2.5 10 ⁻⁵ M

De plus cette activité anti VIH-1 est confirmée sur diverses autres lignées cellulaires :
MT-4 (ED₅₀ : **21a** $1.5 \cdot 10^{-5}$ M, **21b** $2.4 \cdot 10^{-6}$ M; Ref: AZT $2.7 \cdot 10^{-8}$ M, DDC $2.5 \cdot 10^{-6}$ M)
U 937 (ED₅₀ : **21a** $1.5 \cdot 10^{-7}$ M, **21b** $4.2 \cdot 10^{-10}$ M; Ref: AZT $4 \cdot 10^{-10}$ M, DDC $3.8 \cdot 10^{-10}$ M)
CEM TK⁻ (ED₅₀ : **21a** $9.5 \cdot 10^{-8}$ M, **21b** $9.5 \cdot 10^{-8}$ M; Ref: AZT $> 10^{-4}$ M, DDC $2.5 \cdot 10^{-6}$ M)

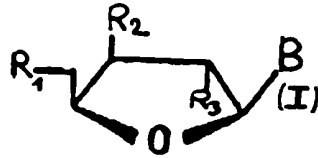
Enfin ces composés présentent aussi une activité anti VIH-1 sur les lignées résistantes à l'AZT et à la Nevirapine

CEM-SS/VIH-1 Nevirapine résistant (ED₅₀ : **21a** 10^{-6} M, **21b** $7.2 \cdot 10^{-7}$ M ;
Ref: AZT $7.5 \cdot 10^{-6}$ M, DDC $1.2 \cdot 10^{-7}$ M)
MT2/VIH-1 AZT résistant (Larder) (ED₅₀ : **21a** $3.5 \cdot 10^{-7}$ M, **21b** $2 \cdot 10^{-7}$ M ;
Ref: AZT $7 \cdot 10^{-6}$ M, DDC $2.2 \cdot 10^{-7}$ M)

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de composés 2' ou 3' déoxy et 2', 3'-
didéoxy-β-L-pentofuranocléosides de formule I:

5



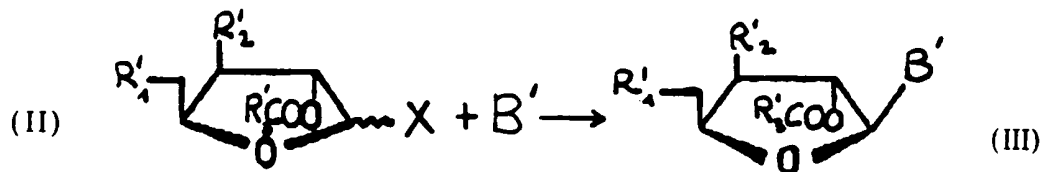
10 dans laquelle

- B représente une base purique ou pyrimidique;
- R₁ représente OH;
- R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre H ou OH;
- l'un au moins de R₂ et R₃ représente H,

15 caractérisé en ce que on réalise les étapes suivantes:

- 1) on condense un composé de formule (II) avec la base B pour obtenir le composé de formule (III) suivant le schéma:

20

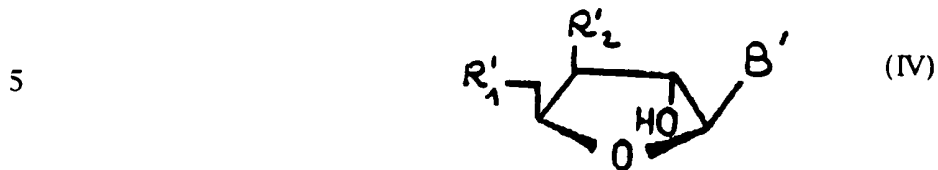


25 formules (II) et (III) dans lesquelles

- R'₁ et R'₂ ont les significations données pour R₁ et R₂ excepté que quand R₁ et R₂ représentent OH, ledit groupe OH est protégé par un groupe protecteur tel qu'un groupe acyle, benzoyle, benzyle ou silyle,
- R'₃ représente un groupe alkyl en C₁ à C₅ ou un radical phényl, éventuellement substitués,
- X est un groupe partant tel que Cl, Br, I ou un groupe acyloxy ou alkoxy en C₁ à C₅,
- B' est une base purique ou pyrimidique B éventuellement convenablement protégée,

30

2) on élimine le groupe R'_3 CO en position 2' par déacétylation de manière à obtenir un groupe OH et un composé de formule



3) éventuellement, on élimine le groupe OH en position 2', et

4) on déprotège, le cas échéant, les groupes R'_1 et R'_2 et la base B' de manière à obtenir les composés de formule (I).

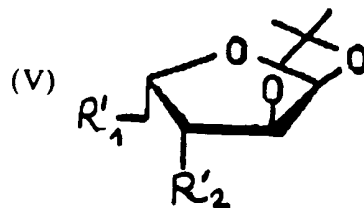
10

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, dans les composés (II) et (III), R'_3 représente un groupe alkyl en C_1 à C_5 , de préférence CH_3 .

15

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que on prépare le composé (II) di-O-acétylé en position 1, 2, dans lequel X et R'_3 COO représentent un groupe O-acétyle, par acétolyse du composé 1, 2 isopropylidène-L-xylofuranose de formule (V)

20



25

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R'_2 et R'_3 COO sont différents, en particulier R'_2 est un groupe O-benzoyl et R'_3 est un groupe alkyle.

30

5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on prépare les composés de formule (I) où R_2 et R_3 représentent H ou OH.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que B représente l'une des bases adénine, guanine, hypoxanthine, uracile, thymine ou cytosine, ces bases pouvant être substituées notamment par un halogène en position 5 pour la cytosine et l'uracile.

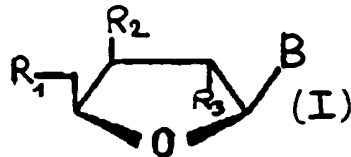
5

7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) où B est la cytosine selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en que on prépare un composé de formule (I) dans lequel B est l'uracile selon le procédé des revendications 1 à 6 et l'on transforme le dérivé d'uridine en dérivé de cytidine en transformant l'uracile en cytosine.

10

8. Composés stéréoisomères 2' ou 3' déoxy et 2, 3'-didéoxy- β -L-pentofuranonucléosides répondant à la formule suivante

15



20 dans laquelle

- R_1 , R_2 et R_3 et B ont les significations données dans la revendication 1.

9. Composés selon la revendication 7 caractérisé en ce que B représente l'uracile, la 5-fluoro-uracile, l'hypoxanthine, la 5-fluorocytosine, la guanine ou l'adénine.

25

10. Composés selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce que R_2 et R_3 représentent H.

30

11. Composé selon l'une des revendications 8 à 11 choisi parmi la β -L-ddU, β -L-5 fluoro-ddU, β -L-5-fluoro ddC.

12. Utilisation des composés selon l'une des revendications 8 à 11 à titre de médicament.

5 13. Utilisation des composés selon l'une des revendications 8 à 11 à titre de médicament anti-viral.

14. Utilisation des composés selon l'une des revendications 8 à 11 à titre de médicament anti-viral utile pour le traitement du SIDA.

10 15. Utilisation de la β -L-5-fluoro ddC selon la revendication 14 à titre d'agent antiviral.

16. Utilisation de la β -L-5 fluoro ddC selon la revendication 15 comme agent anti-VIH.

INSTITUT NATIONAL

RAPPORT DE RECHERCHE

PRELIMINAIRE

de la

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

PROPRIETE INDUSTRIELLE

FA 490030
FR 9310798

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	NUCLEIC ACIDS RESEARCH. vol. 19, no. 15, 1991, ARLINGTON, VIRGINIA US pages 4067 - 4074 U.ASSELINE ET AL. 'Synthesis and Physicochemical Properties of Oligonucleotides built with either alpha-L or beta-L Nucleotides Units and Covalently Linked to an Acridine Derivative.' * page 4068, colonne 2, ligne 8 - page 4069, colonne 1, ligne 31 * ---	1,8-10, 12-16
D,X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 35, no. 22, 1992, WASHINGTON US pages 4214 - 4220 S.SPADARI ET AL. 'L-Thymidine Is Phosphorylated by Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase and Inhibits Viral Growth.' * le document en entier * ---	1,8,9, 12-16
X	WO-A-92 08727 (CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE) * le document en entier * ---	1,8, 12-16
D,X	EP-A-0 352 248 (MEDIVIR AKTIEBOLAG) * le document en entier * ---	8,12-16
D,X	EP-A-0 285 884 (BRISTOL-MYERS COMPANY) * le document en entier * ---	1,8-10, 12-16
A	WO-A-92 06102 (MEDIVIR AKTIEBOLAG) * le document en entier * ---	1,8,12
A	US-A-3 553 192 (K.K.GAURI ET AL.) * le document en entier * ---	1,8
	-/--	
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
2 Juin 1994		Scott, J
<p style="text-align: center;">CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p style="text-align: center;">T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 03.82 (P04C.13)

INSTITUT NATIONAL

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

de la

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 490030

PROPRIETE INDUSTRIELLE

FR 9310798

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	US-A-3 116 282 (J.H.HUNTER ET AL.) * le document en entier * ---	1,8
D,A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY. vol. 53, no. 20, 1988, EASTON US pages 4780 - 4786 M.OKABE ET AL. 'Synthesis of the Dideoxynucleosides ddC and CNT from Glutamic Acid, Ribonolactone, and Pyrimidine Bases.' * le document en entier * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
2 Juin 1994		Scott, J
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)