

Brevet N°

87437

du 19 janvier 1989

Titre délivré

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre

de l'Économie et des Classes Moyennes

Service de la Propriété Intellectuelle

LUXEMBOURG

BL 4205

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA - 100 Church Street
SE - Minneapolis - Minnesota 55455 USA

Représenté par : E.T. FREYLINGER & E. MEYERS, ing. cons.
en P.I. 46, rue du Cimetière LUXEMBOURG Mandataires

dépose(nt) ce Dix neuf janvier mil neuf cent quatre vingt neuf
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

"nucléosides didéoxydidéhydrocarbocycliques et composition
pharmaceutique les contenant"

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 16 janvier 1989;

5. la délégation de pouvoir, datée de le

6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):

VINCE Robert 782 Hilltop Road St Paul Minnesota 55118 USA

HUA Mei Jla 35 Hua Yuan Bei Road, 9-532 Haidian District
Beijing CHINE

MYERS Peter Leslie The Barnhouse Burrows Farm Sydenham
Oxfordshire OX9 4LS Grande Bretagne

STORER Richard 40 East Towers Pinner Middlesex HA5 1TL Grande

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de Bretagne

brevet d'invention déposée(s) en (8) 1) US 2) GB 3) US

le (9) 1) 20.01.1988 - 2) 07.09.1988 - 3) 05.12.1988

sous le N° (10) 1) 146252 - 2) 8821011.7 - 3) 278652

au nom de (11) 1) et 3) Robert VINCE, Mei HUA 2) GLAXO GROUP LIMITED

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

46, rue du Cimetière

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à six mois.

Le déposant / mandataire:

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 19 janvier 1989

15.00

à heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT.

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No du - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé

Revendication des priorités
de la demande de brevet déposée
en :

USA le 20 janvier 1988 No 146252
Grande Bretagne le 7 septembre 1988 No 8821011.7
USA le 5 décembre 1988 No 278652

Mémoire descriptif déposé à l'appui
d'une demande de brevet d'invention
pour :

"Nucléosides didéoxydidéhydrocarbocycliques
et composition pharmaceutique les
contenant"

REGENTS OF THE UNIVERSITY
OF MINNESOTA
100 Church Street SE
Minneapolis
Minnesota 55455
USA

La présente invention concerne des analogues du type de nucléosides didéoxydidéhydrocarbocycliques. Elle a plus particulièrement trait à des analogues du type de nucléosides carbocycliques de 2',3'-didéoxy-2',3'-didéhydropurine et à leur utilisation en thérapeutique, notamment
5 comme agents antiviraux.

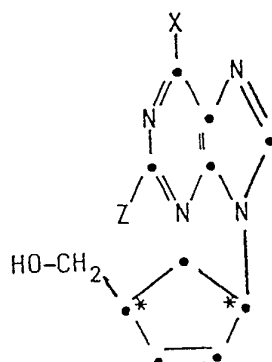
Par suite de la similitude entre les fonctions virales et les fonctions des cellules-hôtes, il est difficile d'attaquer sélectivement un virus tout en
10 laissant intactes les cellules-hôtes. Il existe donc relativement peu d'agents efficaces contre des virus proprement dits, et il est difficile de trouver des agents antiviraux ayant un indice thérapeutique convenable, c'est-à-dire des agents qui produisent un effet antiviral
15 significatif à un taux de dose pour lequel l'agent a un profil admissible de toxicité ou d'effets secondaires.

Un groupe de virus qui ont pris ces derniers temps une importance majeure comprend les rétrovirus responsables du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)
20 chez l'homme. Ces virus ont déjà été désignés selon diverses terminologies, mais ils répondent à présent à la dénomination générale de virus d'immunodéficience humaine (VIH) ; deux de ces virus, VIH-I et VIH-II, ont été isolés de façon reproductible de patients atteints du SIDA et
25 d'états pathologiques apparentés tels que le complexe lié

au SIDA (ARC) et la lymphadénopathie généralisée persistante.

Bien qu'un certain nombre de nucléosides aient été enseignés comme substances utiles dans le traitement d'états liés à des infections à virus VIH, seule la zidovudine (AZT, Retrovir) a reçu un agrément conforme aux règlements pour le traitement de tels états. Toutefois, il est connu que la zidovudine produit des effets secondaires graves, entraînant la suppression de la moelle osseuse, ce qui conduit à une baisse du nombre de leucocytes s'accompagnant d'une anémie prononcée, et il est nécessaire de trouver des agents efficaces qui soient moins cytotoxiques.

La Demanderesse vient de trouver une classe nouvelle d'analogues du type nucléosides doués d'une activité antivirale. En conséquence, l'invention propose selon un premier aspect un composé de formule (I)



(I)

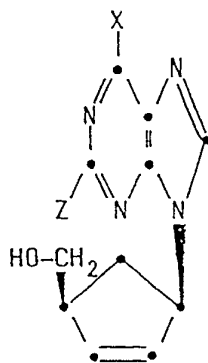
dans laquelle X est l'hydrogène, un groupe NRR^1 , SR, OR ou un halogène ;

Z est l'hydrogène, un groupe OR^2 ou NRR^1 ;

R, R^1 et R^2 peuvent être identiques ou différents et sont choisis entre l'hydrogène, des groupes alkyle en C_1 à C_4 et des groupes aryle ; et des dérivés pharmaceutiquement acceptables de ce composé.

L'homme de l'art reconnaîtra le fait que les

composés de formule (I) sont des composés cis et en outre, que le noyau de cyclopentène des composés de formule (I) contient deux centres de chiralité (désignés dans la formule (I) par le signe *) et qu'ils peuvent donc exister sous la forme de deux isomères optiques (c'est-à-dire des énantiomères) et sous la forme de leurs mélanges, y compris des mélanges racémiques. Tous ces isomères et leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, rentrent dans le cadre de l'invention. Ainsi, dans les composés de formule (I), le centre de chiralité auquel la base est attachée a la configuration R et le centre de chiralité auquel le groupement CH_2OH est attaché a la configuration S (isomère D ci-après) ou bien le centre de chiralité auquel la base est attachée a la configuration S et le centre de chiralité auquel le groupement CH_2OH est attaché a la configuration R (isomère L ci-après). Les composés sont avantageusement sous la forme d'un mélange racémique ou principalement sous la forme de l'isomère D pur. Les isomères D peuvent être représentés par la formule (Ia)



(Ia)

dans laquelle X et Z sont tels que définis pour la formule (I). Les références qui sont faites ci-après à des composés de formule (I) englobent des composés de formule (Ia).

L'homme de l'art appréciera également le fait que certains des composés de formule (I) peuvent exister sous plusieurs formes tautomériques et que tous ces

tautomères rentrent dans le cadre de l'invention.

Le terme halogène utilisé dans le présent mémoire désigne le fluor, le chlore, le brome et l'iode ; lorsque X est un halogène, il s'agit de préférence du
5 chlore.

L'expression alkyle en C_1 à C_4 utilisée dans le présent mémoire se réfère à un groupe alkyle à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec.-butyle et tertio-
10 butyle. Le groupe alkyle en C_1 à C_4 est avantageusement un groupe méthyle.

Le terme aryle utilisé dans le présent mémoire se réfère à tout groupement aromatique monocyclique ou polycyclique et comprend des groupes aryle non substitués et substitués (tels que phényle, tolyle, xylyle, anisyle)
15 et des groupes aralkyle non substitués et substitués comprenant des groupes ar (alkyle en C_1 à C_4) tels que phén-(alkyle en C_1 à C_4), par exemple benzyle ou phénéthyle.

20 Dans les composés de formule (I), Z est de préférence un groupe amino.

Dans une première classe appréciée de composés de formule (I), X est un groupe OR, notamment un groupe OH.

Dans une autre classe appréciée de composés de
25 formule (I), X est un groupe NRR^1 , notamment NH_2 , ou un atome d'hydrogène.

Des composés particulièrement appréciés de formule (I) sont ceux dans lesquels Z est un groupe NH_2 et X représente H, NH_2 ou en particulier un groupe OH. Ce sont
30 en particulier ces composés qui ont des indices thérapeutiques particulièrement appréciables en tant qu'agents antiviraux.

L'expression "dérivé acceptable du point de vue pharmaceutique" désigne tout sel, ester ou sel d'un tel
35 ester, acceptable du point de vue pharmaceutique, d'un

composé de formule (I) ou tout autre composé qui, par administration au patient, est capable d'apporter (directement ou indirectement) un composé de formule (I) ou un métabolite ou un résidu doué d'activité antivirale de ce composé.

Des esters appréciés des composés de formule (I) comprennent des esters d'acides carboxyliques dont la portion non carbonyle du groupement ester est choisie entre l'hydrogène, des groupes alkyle à chaîne droite ou à chaîne ramifiée (par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, tertio-butyle, n-butyle), des groupes alkoxyalkyle (par exemple méthoxyméthyle), aralkyle (par exemple benzyle), aryloxyalkyle (par exemple phénoxyméthyle), aryle (par exemple phényle facultativement substitué par un halogène, un radical alkyle en C₁ à C₄ ou alkoxy en C₁ à C₄) ; des esters sulfoniques tels qu'alkyl- ou aralkylsulfonyle (par exemple méthanesulfonyle) ; des esters d'amino-acides (par exemple L-valyle ou L-isoleucyle) et des esters monophosphoriques, diphosphoriques ou triphosphoriques.

En ce qui concerne les esters définis ci-dessus, sauf spécification contraire, tout groupement alkyle présent contient avantageusement 1 à 18 atomes de carbone, notamment 1 à 4 atomes de carbone. Tout groupement aryle présent dans de tels esters comprend avantageusement un groupe phényle.

Des sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (I) comprennent ceux qui sont dérivés d'acides et de bases inorganiques et organiques pharmaceutiquement acceptables. Des exemples d'acides convenables comprennent les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique, perchlorique, fumarique, maléique, phosphorique, glycolique, lactique, salicylique, succinique, toluène-p-sulfonique, tartrique, acétique, citrique, méthanesulfonique, formique, benzoïque, malonique, naphthalène-2-sulfonique et benzènesulfonique. D'autres

acides tels que l'acide oxalique, bien que non pharmaceutiquement acceptables en eux-mêmes, peuvent être utiles dans la préparation de sels pouvant être utilisés comme composés intermédiaires pour l'obtention des composés de l'invention
 5 et de leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

Des sels dérivés de bases appropriées comprennent des sels de métaux alcalins, par exemple sodium, de métaux alcalino-terreux (par exemple magnésium), d'ammonium
 10 et de NR_4^+ (où R est un radical alkyle en C_1 à C_4).

Lorsqu'on se réfère ci-après à un composé conforme à l'invention, cette référence comprend à la fois les composés de formule (I) et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables.

15 Des composés représentatifs de formule (I) comprennent les suivants :

(1 α , 4 α)-4-(6-chloro-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol ;

(1 α , 4 α)-4-(6-hydroxy-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol ;
 20

(1 α , 4 α)-4-(6-amino-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol ;

(1 α , 4 α)-4-(6-mercapto-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol ;

25 (1 α , 4 α)-4-(2-amino-6-chloro-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol ;

(1 α , 4 α)-4-(2-amino-6-hydroxy-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol ;

(1 α , 4 α)-4-(2,6-diamino-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol ;
 30

sous la forme d'un mélange racémique ou d'un énantiomère individuel.

Les composés de l'invention possèdent eux-mêmes une activité antivirale et/ou peuvent être métabolisés en
 35 de tels composés. En particulier, ces composés sont

efficaces pour inhiber la réplication de rétrovirus, comprenant des rétrovirus humains tels que les virus d'immunodéficience humaine (VIH), agents responsables du SIDA.

5 D'autres composés de l'invention possèdent une activité anticancéreuse, notamment ceux dans lesquels X est l'hydrogène.

Selon un autre aspect de l'invention, il est donc proposé un composé de formule (I) ou un dérivé
10 pharmaceutiquement acceptable de ce composé, destiné à être utilisé comme agent thérapeutique actif, en particulier comme agent antiviral, par exemple dans le traitement d'infections à rétrovirus, ou comme agent anticancéreux.

Selon un autre aspect, ou en variante, il est
15 proposé un procédé de traitement d'une infection virale, en particulier d'une infection causée par un rétrovirus tel que VIH, chez un mammifère y compris l'homme, qui consiste à administrer une quantité efficace d'un composé antiviral de formule (I) ou d'un dérivé pharmaceutiquement acceptable
20 d'un tel composé.

Il est également proposé selon un autre aspect ou en variante l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un dérivé pharmaceutiquement acceptable de ce composé pour la préparation d'un médicament destiné au traitement
25 d'une infection virale ou son utilisation comme agent anticancéreux.

Les composés de l'invention doués d'activité antivirale sont également utiles dans le traitement d'états liés au SIDA tels que le complexe apparenté au SIDA (ARC),
30 la lymphadénopathie généralisée progressive (PGL), des états neurologiques associés au SIDA (tels que démence ou paraparésis tropicale), des états positifs aux anticorps anti-VIH et positifs aux virus VIH, le sarcome de Kaposi et le purpura thrombocytopénique.

35 Les composés antiviraux de l'invention sont

également utiles dans la prévention de la progression de la maladie clinique de sujets qui sont positifs aux anticorps anti-VIH ou aux antigènes de VIH et dans la prophylaxie à la suite d'une exposition aux virus VIH.

5 Les composés antiviraux de formule (I) ou leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables peuvent aussi être utilisés dans la prévention de la contamination virale de liquides physiologiques tels que le sang ou le sperme in vitro.

10 Certains des composés de formule (I) sont également utiles comme intermédiaires dans la préparation d'autres composés de l'invention.

L'homme de l'art est à même de comprendre que lorsqu'on se réfère dans le présent mémoire à un traitement, cela couvre la prophylaxie de même que le traitement curatif d'infections ou de symptômes établis.

Il y a lieu de remarquer en outre que la quantité d'un composé de l'invention qui doit être utilisé dans un traitement varie non seulement en fonction du composé particulier que l'on choisit, mais aussi avec la voie d'administration, la nature de l'état que l'on traite et l'âge et l'état du patient, et qu'elle est finalement à la discrétion du médecin ou du vétérinaire traitant. Toutefois, en général, une dose convenable se situe dans la plage d'environ 1 à environ 750 mg/kg, par exemple une plage d'environ 10 à environ 750 mg/kg de poids corporel, telle qu'une plage de 3 à environ 120 mg par kilogramme de poids corporel du patient par jour, de préférence dans l'intervalle de 6 à 90 mg/kg/jour, notamment dans l'intervalle de 15 à 60 mg/kg/jour.

La dose désirée peut avantageusement être présentée en une dose unique ou en doses divisées administrées à des intervalles appropriés, par exemple deux, trois, quatre ou plus de quatre fractions de dose par jour.

35 Le composé est avantageusement administré sous

une forme dosée unitaire, contenant par exemple 10 à 1500 mg, mieux encore 20 à 1000 mg, notamment 50 à 700 mg d'ingrédient actif par forme dosée unitaire.

L'idéal serait d'administrer l'ingrédient actif
5 de manière à atteindre des concentrations maximales du composé actif dans le plasma d'environ 1 à environ 75 μM , mieux encore d'environ 2 à 50 μM , notamment d'environ 3 à environ 30 μM . On peut y parvenir par exemple par l'injection intraveineuse d'une solution à 0,1-5 % de l'ingrédient
10 actif, facultativement dans une solution physiologique de sel, ou bien par administration orale sous la forme d'un bol contenant environ 1 à environ 100 mg/kg d'ingrédient actif. Des taux sanguins convenables peuvent être maintenus par une perfusion continue de manière à apporter environ
15 0,01 à environ 5,0 mg/kg/heure ou par des perfusions intermittentes apportant environ 0,4 à environ 15 mg/kg d'ingrédient actif.

Bien qu'il soit possible qu'un composé de l'invention, en vue de son utilisation en thérapeutique,
20 puisse être administré comme composé chimique brut, il est préférable que l'ingrédient actif soit présenté comme formulation pharmaceutique.

L'invention propose donc en outre une formulation pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) ou
25 un dérivé pharmaceutiquement acceptable de ce composé conjointement avec un ou plusieurs supports pharmaceutiquement acceptables et, à titre facultatif, d'autres ingrédients thérapeutiques et/ou prophylactiques. Le ou les supports doivent être "acceptables" en ce sens qu'ils
30 doivent être compatibles avec les autres ingrédients de la formulation et ne doivent pas nuire à celui qui les reçoit.

Des formulations pharmaceutiques comprennent des formulations qui conviennent pour l'administration orale, rectale, nasale, topique (y compris buccale et
35 sublinguale), vaginale ou parentérale (intramusculaire et

intraveineuse) ou sous une forme qui convient pour l'administration par inhalation ou par insufflation. Dans les cas appropriés, les formulations peuvent être commodément présentées en unités dosées physiquement distinctes et
5 peuvent être préparées par l'un quelconque des procédés bien connus dans le domaine de la pharmacie. Tous les procédés comportent l'étape de mise en association du composé actif avec des véhicules liquides ou des supports solides finement divisés ou les deux puis, si nécessaire,
10 le formage du produit en la formulation désirée.

Des formulations pharmaceutiques qui conviennent pour l'administration orale peuvent avantageusement être présentées en unités physiquement distinctes telles que des capsules, des cachets ou des comprimés contenant
15 chacun une quantité prédéterminée de l'ingrédient actif ; sous la forme d'une poudre ou de granulés ; sous la forme d'une solution, d'une suspension, ou sous la forme d'une émulsion. L'ingrédient actif peut aussi être présenté sous la forme d'un bol, d'un électuaire ou d'une pâte. Des
20 comprimés et gélules pour l'administration orale peuvent contenir des excipients classiques tels que des liants, des charges, des lubrifiants, des agents de désintégration ou des agents mouillants. Les comprimés peuvent être revêtus conformément aux procédés bien connus dans la pratique. Des
25 préparations liquides orales peuvent être, par exemple, sous la forme de suspensions, solutions, émulsions dans l'eau ou dans l'huile, sirops ou élixirs, ou bien elles peuvent être présentées sous la forme d'un produit sec à mélanger avec de l'eau ou un autre véhicule convenable
30 avant son utilisation. De telles préparations liquides peuvent contenir des additifs classiques tels que des agents de mise en suspension, des émulsionnants, des véhicules non aqueux (qui peuvent comprendre des huiles comestibles) ou des agents de conservation.

35 Les composés conformes à l'invention peuvent

aussi être formulés en vue d'une administration parentérale (par exemple par injection, sous forme d'un bol ou par perfusion continue) et ils peuvent être présentés sous une forme dosée unitaire en ampoules, en seringues préalable-
5 ment chargées ou en récipients contenant des doses multiples, avec addition d'un agent de conservation. Les compositions peuvent affecter des formes telles que suspensions, solutions ou émulsions dans des véhicules huileux ou aqueux, et peuvent contenir des agents de
10 formulation tels que des agents de mise en suspension, des agents stabilisants et/ou des agents dispersants. A titre de variante, l'ingrédient actif peut être sous la forme de poudre, obtenue par isolement aseptique de matière solide stérile ou par lyophilisation à partir d'une solution, de
15 poudre devant être mélangée avec un véhicule convenable, par exemple de l'eau stérile apyrogène, avant son utilisation.

Pour une administration locale sur l'épiderme, les composés conformes à l'invention peuvent être formulés
20 en pommades, crèmes ou lotions, ou comme pansement adhésif transdermique. Des pommades et des crèmes peuvent, par exemple, être formulées avec une base aqueuse ou huileuse additionnée d'agents épaississants et/ou gélifiants convenables. On peut formuler des lotions avec une base
25 aqueuse ou huileuse et elles contiennent aussi en général un ou plusieurs agents émulsionnants, agents stabilisants, agents dispersants, agents de mise en suspension, agents épaississants ou agents colorants.

Des formulations qui conviennent pour une
30 administration locale dans la bouche comprennent des tablettes renfermant l'ingrédient actif dans une base aromatisée, habituellement du saccharose et de la gomme arabique ou de la gomme adragante ; des pastilles comprenant l'ingrédient actif dans une base inerte telle que
35 de la gélatine et de la glycérine ou du saccharose et de la

gomme arabique ; et des compositions pour bains de bouche comprenant l'ingrédient actif dans un véhicule liquide convenable.

Des formulations pharmaceutiques qui convien-
5 nent pour une administration rectale dont le support est une matière solide sont très avantageusement présentées comme suppositoires contenant une dose unitaire. Des supports convenables comprennent le beurre de cacao et d'autres matières communément utilisées dans la pratique,
10 et les suppositoires peuvent être formés commodément par adjonction du composé actif à un ou plusieurs supports ramollis ou fondus, l'opération étant suivie d'un refroidissement et d'un formage dans des moules.

Les formulations qui conviennent pour une
15 administration vaginale peuvent être présentées comme pessaires, tampons, crèmes, gels, pâtes, mousses ou compositions pulvérisables contenant, en plus de l'ingrédient actif, des supports appropriés connus dans la pratique.

20 Pour une administration intranasale, les composés de l'invention peuvent être utilisés comme composition liquide pulvérisable ou sous la forme de gouttes.

On peut formuler des gouttes avec une base
25 aqueuse ou non aqueuse comprenant également un ou plusieurs agents dispersants, agents solubilisants ou agents de mise en suspension. Des compositions liquides pulvérisables sont commodément délivrées à l'aide de récipients sous pression.

En vue d'une administration par inhalation, les
30 composés conformes à l'invention sont délivrés commodément par un insufflateur, un nébuliseur ou un récipient sous pression ou par d'autres moyens pratiques permettant de délivrer un jet pulvérisé en aérosol. Des récipients sous pression peuvent renfermer un propulseur convenable tel que
35 le dichlorodifluorométhane, le trichlorofluorométhane, le

dichlorotétrafluoréthane, l'anhydride carbonique ou un autre gaz convenable. Dans le cas d'un aérosol sous pression, l'unité dosée peut être déterminée à l'aide d'une valve prévue pour délivrer une quantité mesurée.

5 En variante, pour l'administration par inhalation ou insufflation, les composés conformes à l'invention peuvent prendre la forme d'une composition en poudre sèche, par exemple d'un mélange en poudre du composé et d'une base en poudre convenable telle que du lactose ou
10 de l'amidon. La composition en poudre peut être présentée sous une forme dosée unitaire par exemple dans des capsules ou des cartouches ou par exemple dans des enveloppes en gélatine ou sous forme de blisters, desquels la poudre peut être administrée à l'aide d'un inhalateur ou d'un insuf-
15 flateur.

Lorsqu'on le désire, les formulations décrites ci-dessus peuvent être utilisées sous une forme adaptée pour permettre une libération entretenue de l'ingrédient actif.

20 Les compositions pharmaceutiques conformes à l'invention peuvent aussi contenir d'autres ingrédients actifs tels que des agents antimicrobiens ou des agents de conservation.

Les composés de l'invention peuvent aussi être
25 utilisés en association avec d'autres agents thérapeutiques, par exemple d'autres agents anti-infectieux. En particulier, les composés de l'invention peuvent être utilisés conjointement avec des agents antiviraux connus.

Selon un autre de ses aspects, l'invention
30 propose donc une association formée d'un composé de formule (I) ou d'un dérivé physiologiquement acceptable de ce composé avec un autre agent doué d'activité thérapeutique, en particulier un agent antiviral.

Les associations auxquelles il est fait
35 allusion ci-dessus peuvent avantageusement être présentées,

en vue de leur utilisation, sous la forme d'une formulation pharmaceutique et, en conséquence, des formulations pharmaceutiques comprenant une association telle que définie ci-dessus conjointement avec un support pharmaceutiquement acceptable constituent un autre aspect de l'invention.

Des agents thérapeutiques avantageux à utiliser dans ces associations comprennent des nucléosides acycliques tels que l'aciclovir, des interférons tels que l' α -interféron, des inhibiteurs d'excrétion rénale tels que le probénicid, des inhibiteurs de transport des nucléosides tels que le dipyridamole, des 2',3'-didéoxynucléosides tels que la 2',3'-didéoxycytidine, la 2',3'-didéoxyadénosine, la 2',3'-didéoxyinosine, la 2',3'-didéoxythymidine et la 2',3'-didéoxy-2',3'-didéhydrothymidine et des immunomodulateurs tels que l'interleukine II (IL2) et le facteur stimulant les colonies de macrophages de granulocytes (GM-CSF), l'érythropoïétine et l'ampligène.

Les composants individuels de ces associations peuvent être administrés successivement ou simultanément en formulations pharmaceutiques séparées ou combinées.

Lorsque le composé de formule (I) ou un dérivé pharmaceutiquement acceptable de ce composé est utilisé en association avec un second agent thérapeutique actif contre le même virus, la dose de chaque composé peut être différente de celle dont on se sert lorsqu'on utilise le composé seul. Des doses appropriées sont aisément appréciées par l'homme de l'art.

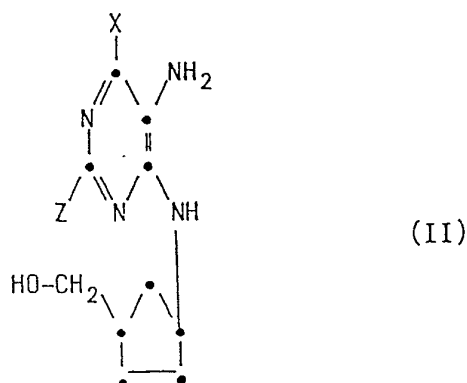
Les composés de formule (I) et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par tout procédé connu dans le domaine de la préparation de composés de structure analogue.

Des procédés qui conviennent pour préparer les composés de formule (I) et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables sont décrits ci-dessous ; les groupes X et Z

sont tels que définis ci-dessus, sauf spécification contraire. Il y a lieu de remarquer que les réactions suivantes peuvent nécessiter l'utilisation de matières de départ, ou peuvent être commodément appliquées à des matières de départ qui portent des groupes fonctionnels protégés, et une élimination des groupes protecteurs pourrait donc être nécessaire comme étape intermédiaire ou étape finale pour l'obtention du composé désiré. La protection et l'élimination de la protection de groupes fonctionnels peuvent être effectuées par des moyens classiques. Ainsi, par exemple, des groupes amino peuvent être protégés par un groupe choisi entre des restes aralkyle (par exemple benzyle), acyle ou aryle (par exemple 2,4-dinitrophényle) ; l'élimination ultérieure du groupe protecteur étant effectuée au moment opportun par hydrolyse ou hydrogénolyse, selon le cas approprié, dans des conditions normales. Des groupes hydroxyle peuvent être protégés par l'utilisation de tout groupe classique protégeant un groupe hydroxyle, comme décrit par exemple dans "Protective Groups in Organic Chemistry", publié sous la direction de J.F.W. McOmie (Plenum Press, 1973) ou "Protective Groups in Organic Synthesis" par Theodora W. Greene (John Wiley and Sons, 1981). Des exemples de groupes convenables pour la protection de groupes hydroxyle comprennent des groupes choisis entre des restes alkyle (par exemple méthyle, tertio-butyle ou méthoxyméthyle), aralkyle (par exemple benzyle, diphénylméthyle ou triphénylméthyle), des groupes hétérocycliques tels que tétrahydropyrannyle, des groupes acyle (par exemple acétyl ou benzoyl) et des groupes silyle tels que des groupes trialkylsilyle (par exemple tertio-butyl diméthylsilyle). Les groupes protégeant des fonctions hydroxyle peuvent être éliminés par des techniques classiques. Ainsi, par exemple, les groupes alkyle, silyle, acyle et hétérocycliques peuvent être éliminés par solvolysé, par exemple par

hydrolyse dans des conditions acides ou basiques. Des groupes aralkyle tels que triphénylméthyle peuvent de même être éliminés par solvolysse par exemple par hydrolyse dans des conditions acides. Des groupes aralkyle tels que benzyle peuvent être clivés par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur à base d'un métal noble tel que du palladium fixé sur du charbon. Des groupes silyle peuvent aussi être éliminés commodément en utilisant une source d'ions fluorure tels que le fluorure de tétra-n-butylammonium.

Dans un premier procédé (A), des composés de formule (I) et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule (II)



(dans laquelle X et Z sont des substituants ayant la définition donnée pour la formule (I) ou en sont des formes protégées et le groupe hydroxyle dans le groupement cyclopenténylcarbinol peut être sous une forme protégée) ou d'un dérivé pharmaceutiquement acceptable de ce composé avec un réactif choisi entre l'acide formique et ses dérivés réactifs, la réaction étant suivie, lorsque cela est nécessaire, de l'élimination des groupes non désirés introduits par ledit réactif et/ou de l'élimination de tous groupes protecteurs présents.

Des exemples de dérivés d'acide formique convenables qui peuvent être utilisés dans le procédé (A) ci-dessus comprennent les orthoformiates (par exemple orthoformiate de triéthyle), des acétates de dialkoxyméthyle (par exemple acétate de diéthoxyméthyle), l'acide dithioformique, le formamide, la s-triazine ou l'acétate de formamidine.

Des groupes non désirés introduits par l'acide formique ou par un dérivé réactif de cet acide peuvent avantageusement être éliminés par hydrolyse douce, par exemple en utilisant un acide inorganique tel que l'acide chlorhydrique aqueux.

Lorsqu'on utilise un orthoformiate de trialkyle tel que l'orthoformiate de triéthyle, il constitue aussi avantageusement le solvant pour la réaction. D'autres solvants qui peuvent être utilisés comprennent des amides (par exemple diméthylformamide ou diméthylacétamide), des hydrocarbures chlorés (par exemple dichlorométhane), des éthers (par exemple tétrahydrofuranne) ou des nitriles (par exemple acétonitrile).

Dans quelques cas (par exemple lorsqu'on utilise un orthoformiate de trialkyle tel que l'orthoformiate de triéthyle), on peut avantageusement conduire la réaction en présence d'un catalyseur tel qu'un acide fort (par exemple l'acide chlorhydrique concentré, l'acide nitrique ou l'acide sulfurique). On peut effectuer la réaction à une température comprise dans l'intervalle de -25° à +150°C, par exemple de 0 à 100°C et avantageusement à la température ambiante.

Dans un autre procédé (B), on expose des composés de formule (I) et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables ou une forme protégée de ces composés à une réaction d'interconversion dans laquelle le substituant X initialement présent est remplacé par un substituant X différent et/ou le groupe Z initialement présent est

remplacé par un groupe Z différent, l'opération étant suivie, si nécessaire, de l'élimination de tous groupes protecteurs présents.

Dans une forme de mise en oeuvre du procédé (B), des composés de formule (I) dans laquelle X représente un groupe RR^1 (où R et R^1 sont tels que définis ci-dessus) peuvent être préparés par amination d'un composé correspondant de formule (I) dans laquelle X représente un atome d'halogène (par exemple le chlore). On peut effectuer l'amination par réaction avec un réactif $HNRR^1$ (où R et R^1 sont tels que définis ci-dessus), avantageusement dans un solvant tel qu'un alcool (par exemple le méthanol). On peut conduire la réaction à n'importe quelle température convenable et avantageusement à une température élevée, par exemple au reflux ou bien, lorsqu'on utilise de l'ammoniac liquide, dans un tube scellé à une température d'environ 50 à 80°C. Des conditions qui conviennent pour la transformation d'halogénures en amines secondaires et tertiaires ont aussi été décrites par I.T. Harrison et collaborateurs dans Compendium of Organic Synthetic Methods, Wiley-Interscience, New York (1971), pages 250-252.

Dans une autre forme de mise en oeuvre du procédé (B), des composés de formule (I) dans laquelle X représente un groupe OR (où R est tel que défini ci-dessus) peuvent être préparés par déplacement de l'atome d'halogène (par exemple chlore) avec un anion RO^- approprié. Lorsque R représente un atome d'hydrogène, on peut conduire la réaction de déplacement par une hydrolyse que l'on peut effectuer dans l'eau ou dans un mélange d'eau et d'un solvant miscible à l'eau tel qu'un alcool (par exemple le méthanol ou l'éthanol), un éther (par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne), une cétone (par exemple l'acétone), un amide (par exemple le diméthylformamide) ou un sulfoxyde (par exemple le diméthylsulfoxyde), avantageusement en présence d'un acide ou d'une base. Des acides

convenables comprennent des acides organiques tels que l'acide p-toluènesulfonique ou des acides inorganiques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique ou l'acide sulfurique. Des bases convenables comprennent des bases inorganiques telles que des hydroxydes ou carbonates de métaux alcalins (par exemple hydroxyde ou carbonate de sodium ou de potassium). On peut aussi utiliser un acide aqueux ou une base aqueuse comme solvant de réaction. L'hydrolyse peut avantageusement être conduite à une température comprise dans l'intervalle de -10° à $+150^{\circ}\text{C}$, par exemple au reflux. Lorsque R représente un groupe alkyle en C_1 à C_4 ou aryle, l'anion RO^- est avantageusement formé à partir d'un alcool ROH correspondant en utilisant une base inorganique telle qu'un métal alcalin (par exemple le sodium métallique) ou un hydrure de métal alcalin (par exemple l'hydrure de sodium). La réaction avec l'anion formé in situ peut commodément être conduite à la température ambiante.

Dans une autre forme de mise en oeuvre du procédé (B), on peut préparer des composés de formule (I) dans laquelle X représente un groupe SH par réaction du composé halogéné de formule (I) avec la thio-urée dans un solvant convenable tel qu'un alcool (par exemple le n-propanol) à une température élevée (par exemple au reflux), la réaction étant suivie d'une hydrolyse alcaline. Des bases convenables qui peuvent être utilisées comprennent des hydroxydes de métaux alcalins (par exemple l'hydroxyde de sodium). La réaction peut avantageusement être conduite conformément au procédé de G.G. Urquart et collaborateurs, Org. Syn. Coll. Vol. 3, 363 (1953), par exemple en faisant refluer le produit intermédiaire avec une solution aqueuse de NaOH pendant environ 0,25 à environ 5 heures.

Dans une autre forme de mise en oeuvre du procédé (B), des composés de formule (I) dans laquelle X représente un atome d'hydrogène peuvent être préparés par

réduction du composé halogéné de formule (I) en utilisant un système réducteur qui n'affecte pas le reste de la molécule. Des agents réducteurs convenables qui peuvent être utilisés pour conduire la réaction désirée de
5 déshalogénéation comprennent le système zinc métallique/eau avec lesquels on utilise le procédé décrit par J.R. Marshall et collaborateurs dans J. Chem. Soc., 1004 (1951). A titre de variante, on peut conduire la réaction par
10 photolyse dans un solvant convenable tel que le tétrahydrofuranne contenant 10 % de triéthylamine et, avantageusement, dans un réacteur photochimique de Rayonet (2537A) conformément au procédé décrit par V. Nair et collaborateurs dans J. Org. Chem., 52, 1344 (1987).

Selon encore une autre forme de mise en oeuvre
15 du procédé (B), on peut préparer des composés de formule (I) dans laquelle X représente un atome d'halogène à partir d'un composé halogéné différent de formule (I) par des procédés classiques d'échange entre halogénures. A titre de variante, lorsque X est le chlore, ce substituant peut être
20 remplacé par d'autres atomes d'halogènes en utilisant divers chlorures de p-(halogéno)benzène-diazonium conformément à des procédés bien connus.

Des composés de formule (I) dans laquelle X représente un groupe SR où R est un groupe alkyle en C₁ à
25 C₄ ou aryle peuvent être préparés à partir des thiols correspondants en utilisant des modes opératoires classiques d'alkylation ou d'arylation, comme décrit par exemple dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 383 114.

Des composés de formule (I) dans laquelle Z
30 représente un groupe hydroxyle peuvent être préparés commodément à partir d'un composé correspondant de formule (I) dans laquelle Z représente NH₂ par réaction avec l'acide nitreux, en utilisant par exemple le mode opératoire utilisé par J. Davoll dans J. Amer. Chem. Soc., 73, 3174
35 (1951).

Beaucoup des réactions décrites ci-dessus ont été largement décrites à propos de la synthèse de nucléosides dérivés de purine, par exemple dans Nucleoside Analogs - Chemistry, Biology and Medical Applications,
5 publié sous la direction de R.T. Walker et collaborateurs, Plenum Press, New York (1979), pages 193-223, dont le sujet est incorporé ici à titre documentaire.

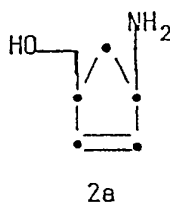
Des sels pharmaceutiquement acceptables des composés de l'invention peuvent être préparés comme décrit
10 dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 383 114 incorporé ici à titre documentaire. Ainsi, par exemple, lorsqu'on désire préparer un sel d'addition d'acide d'un composé de formule (I), on peut convertir le produit de
15 traitement de la base libre résultante avec un acide convenable, en utilisant des procédés classiques. Des sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par réaction de la base libre avec un acide approprié, facultativement en présence d'un solvant
20 convenable tel qu'un ester (par exemple l'acétate d'éthyle) ou un alcool (par exemple le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol). Des sels basiques inorganiques peuvent être préparés par réaction de la base libre avec une base convenable telle qu'un alcoolate (par exemple le méthylate
25 de sodium), facultativement en présence d'un solvant tel qu'un alcool (par exemple le méthanol). Des sels pharmaceutiquement acceptables peuvent aussi être préparés à partir d'autres sels, y compris d'autres sels pharmaceutiquement acceptables, des composés de formule (I) en
30 utilisant des procédés classiques.

Un composé de formule (I) peut être converti en un ester phosphorique ou en un autre ester pharmaceutiquement acceptable par réaction avec un agent de phosphorylation tel que POCl_3 ou avec un agent estérifiant convenable
35 tel qu'un halogénure ou un anhydride d'acide, selon le cas.

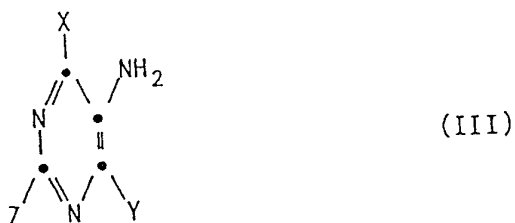
Un ester ou un sel d'un composé de formule (I) peut être converti en le composé correspondant, par exemple par hydrolyse.

Les composés de formule (II) et leurs sels sont des composés nouveaux et constituent une autre particularité de la présente invention.

Les composés de formule (II) dans laquelle Z représente l'hydrogène ou un groupe hydroxyle peuvent être préparés directement à partir du composé 2a

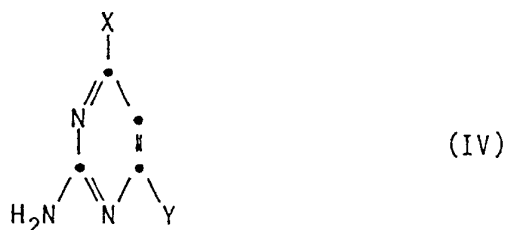


par réaction avec un excès d'une pyrimidine de formule (III)

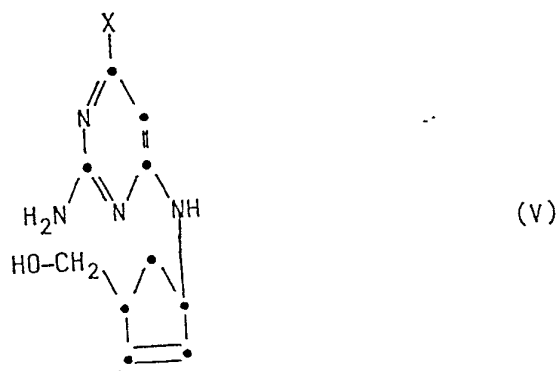


(dans laquelle Y est un atome d'halogène tel que le chlore et Z est l'hydrogène ou un groupe hydroxyle) en présence d'une base aminée telle que la triéthylamine et dans un solvant alcoolique (par exemple le n-butanol), avantageusement au reflux.

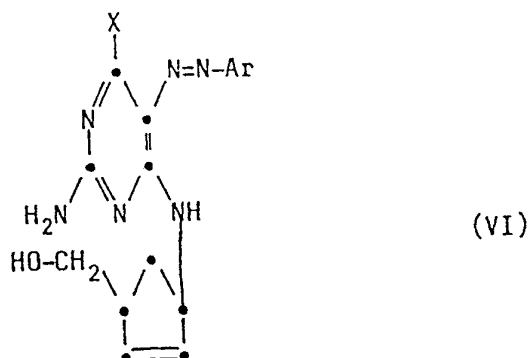
Des composés de formule (II) dans laquelle Z représente NH₂ peuvent être préparés en utilisant le composé de formule 2a par réaction avec un excès d'une pyrimidine de formule (IV)



(dans laquelle Y est tel que défini dans la formule (III) ci-dessus dans des conditions semblables à celles qui viennent d'être décrites ci-dessus pour la préparation de composés de formule (II) dans laquelle Z représente
 5 l'hydrogène ou un groupe hydroxyle pour former un composé de formule (V)



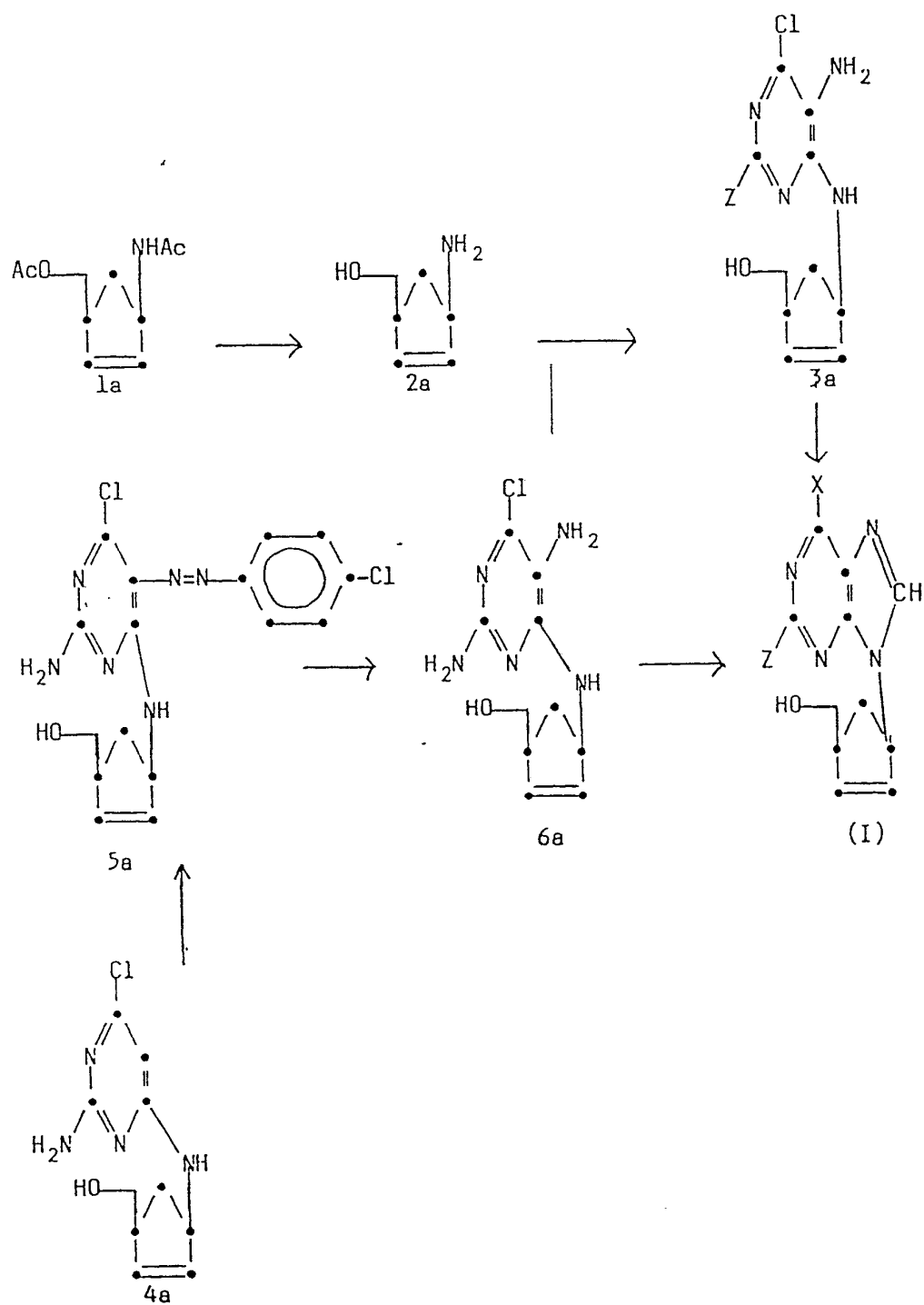
qui peut être diazoté en utilisant un sel de diazonium ArN_2^+E^- (où Ar représente un groupe aromatique, par exemple p-chlorophényle, et E^- représente un anion, par exemple un
 10 anion halogénure tel que chlorure) dans un solvant tel que l'eau, un acide organique tel que l'acide acétique ou leur mélange, avantageusement à une température de l'ordre de la température ambiante pour former un composé de formule (VI)



(dans laquelle Ar a la définition qui vient d'en être donnée) qui peut être converti en le composé désiré de formule (II) par réduction en utilisant par exemple un métal réducteur tel que le zinc en présence d'un acide, par
5 exemple l'acide acétique. Il y a lieu de remarquer que le choix de l'agent réducteur dépend de la nature du groupe X.

Le composé 2a peut être préparé à partir du 1 α -acétylamino-3 α -acétoxy-méthylcyclopent-2-ène (1a),
précurseur doué de souplesse d'utilisation, par hydrolyse
10 en présence d'une base douce telle qu'un hydroxyde de métal alcalino-terreux.

Une synthèse particulièrement commode de composés de formule (I) par l'intermédiaire de composés 6-chlorés de formule (II) est illustrée ci-dessous.



Le composé 2a et les composés de formules (V) et (VI) sont des composés intermédiaires nouveaux et constituent d'autres particularités de la présente invention. Le composé 1a est un composé connu décrit dans
5 le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 138 562.

Lorsqu'on désire le composé de formule (I) comme isomère individuel, on peut l'obtenir soit par dédoublement du produit final, soit par synthèse stéréospécifique à partir de la matière de départ isomériquement
10 pure ou de tout composé intermédiaire convenable.

Le dédoublement du produit final ou d'un composé intermédiaire ou de la matière de départ correspondante peut être effectué par tout procédé convenable connu dans la pratique : voir par exemple "Stereochemistry of
15 Carbon Compounds", E.L. Eliel (McGraw Hill, 1962) et "Tables of Resolving Agents", S.H. Wilen.

Un procédé qui convient pour l'obtention de composés de formule (I) de pureté chirale est la transformation enzymatique d'un mélange racémique du composé ou
20 d'un précurseur du composé. Par un tel procédé, on peut obtenir des composés (+) et (-) de formule (I) sous la forme optiquement pure. Des enzymes convenables comprennent des déaminases telles que l'adénosine-déaminase.

D'autres détails de l'invention ressortent des
25 exemples détaillés ci-après dans lesquels les analyses élémentaires ont été effectuées par les M-H-W Laboratories de Phoenix, AZ. Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil Mel-Temp et ont été corrigés. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés dans du
30 DMSO-D₆ sur des spectromètres Jeol FX 90QFT ou Nicollet NT300. Les dérivés chimiques sont exprimées en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme substance de référence. Les spectres infrarouges ont été déterminés sur des pastilles de KBr avec un spectromètre Nicollet 50XC FT-
35 IR et les spectres ultraviolets ont été déterminés sur un

spectrophotomètre Beckmann DU-8. Les spectres de masse ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre de masse MS-30 de AEI Scientific Apparatus Limited. La chromatographie sur couche mince (CCM) a été effectuée sur des couches de 0,25 mm de gel de silice Merck (particules de 37 à 62 μ m). Toutes les substances chimiques et tous les solvants sont de qualité pour analyse, sauf spécification contraire. L'expression "ingrédient actif" utilisée dans les Exemples désigne un composé de formule (I) ou un dérivé pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Exemple 1

($\pm$)-(1 α ,4 α)-4-[(5-Amino-6-chloro-4-pyrimidinyl)amino]-2-cyclopenténylcarbinol (3a)

Un mélange de 1 α -acétylamino-3 α -acétoxyméthylcyclopent-2-ène (1a) (3,0 g, 15 mmoles) et d'hydroxyde de baryum aqueux (0,5 N, 300 ml) a été chauffé au reflux pendant une nuit. Après refroidissement, il a été neutralisé avec de la neige carbonique. Le précipité a été séparé par filtration et la solution aqueuse a été concentrée à sec. Le résidu a été extrait avec de l'éthanol absolu et reconcentré en donnant le composé 2a sous la forme d'un sirop incolore, 1,6 g (14 mmoles).

On a ajouté à ce sirop de la 5-amino-4,6-dichloropyrimidine (4,59 g, 28 mmoles), de la triéthylamine (4,2 g, 42 mmoles) et du n-butanol (50 ml) et on a fait refluer le mélange pendant 24 heures. Les solvants volatils ont été chassés, le résidu a été absorbé sur du gel de silice (7 g), conditionné dans une colonne de chromatographie flash (4,0 x 12 cm) et élué avec un mélange de chloroforme et de méthanol (20:1) en donnant 2,69 g (74 %) de composé 3a fondant à 130-132°C. Un échantillon analytique a été obtenu par recristallisation dans de l'acétate d'éthyle (EtOAc), point de fusion 134-135°C, spectre de masse (30 ev, 200°C) : m/e 240 et 242 (M^+ et $M^+ + 2$) 209 ($M^+ - 31$), 144 (B^+) ; spectre infrarouge : 3600-2600 (OH),

1620, 1580 (C=C, C=N) ; analyse (C₁₀H₁₃ClN₄O) C, H, N.

Exemple 2

(±)-(1α,4α)-4-[(2-Amino-6-chloro-4-pyrimidinyl)amino]-2-cyclopenténylcarbinol (4a)

5 On a ajouté à 14 ml de produit 2a brut (Exemple 1) de la 2-amino-4,6-dichloropyrimidine (3,74 g, 22,8 mmoles), de la triéthylamine (15 ml) et du n-butanol (75 ml) et on a chauffé le mélange au reflux pendant 48 heures. Les solvants volatils ont été chassés, le résidu a
10 été traité avec du méthanol pour séparer le sous-produit non dissous (double nucléoside de pyrimidine). La solution méthanolique a été absorbée sur du gel de silice (8 g), conditionnée dans une colonne (4,0 x 14 cm) et éluée avec un mélange de chloroforme et de méthanol (40:1) en donnant
15 1,52 g (42 %) de produit 4a brut. Le produit a été recristallisé dans de l'acétate d'éthyle en donnant le composé 4a ; point de fusion 132-134°C, spectre de masse (30 ev, 200°C) : m/e 240 et 242 (M⁺ et M⁺+2), 209 (M⁺-31), 144 (B⁺) ; spectre infrarouge : 3600-3000 (NH₂, OH),
20 1620, 1580 (C=C, C=N) ; anal. (C₁₀H₁₃ClN₄) C, H, N.

Exemple 3

(±)-(1α,4α)-4-{[(2-Amino-6-chloro-5-(4-chlorophényl)azo]-4-pyrimidinyl-amino}-2-cyclopenténylcarbinol (5a)

On a préparé une solution froide de sel de
25 diazonium à partir de p-chloraniline (1,47 g, 11,5 mmoles) dans du HCl 3N (25 ml) et du nitrite de sodium (870 mg, 12,5 mmoles) dans de l'eau (10 ml). Cette solution a été ajoutée à un mélange de composé 4a (2,40 g, 10 mmoles), d'acide acétique (50 ml), d'eau (50 ml) et d'acétate de
30 sodium trihydraté (20 g). Le mélange réactionnel a été agité pendant une nuit à la température ambiante. Le

précipité jaune a été filtré et lavé à l'eau froide jusqu'à neutralité, puis il a été séché à l'air sous la hotte en donnant 3,60 g (94 %) de composé 5a fondant à 229°C (décomposition). L'échantillon analytique a été obtenu à
 5 partir d'un mélange d'acétone et de méthanol (1:2), point de fusion 241-243°C (décomposition). Spectre de masse (30 ev, 260°C) : m/e 378 et 380 (M^+ et $M^+ + 2$), 282 (B^+) ; spectre infrarouge : 3600-3000 (NH_2 , OH), 1620, 1580 ($C=C$, $C=N$) ; analyse ($C_{16}H_{16}Cl_2N_6O$) C, H, N.

10 Exemple 4

(±)-(1α,4α)-4-[(2,5-Diamino-6-chloro-4-pyrimidinyl)amino]-2-cyclopenténylcarbinol (6a)

Un mélange de composé 5a (379 mg, 1 mmole), de zinc en poudre (0,65 g, 10 mmoles), d'acide acétique
 15 (0,32 ml), d'eau (15 ml) et d'éthanol (15 ml) a été chauffé au reflux sous azote pendant 3 heures. Le zinc a été enlevé et les solvants ont été évaporés. Le résidu a été absorbé sur du gel de silice (2 g), conditionné dans une colonne (2,0 x 18 cm) et élué avec un mélange $CHCl_3$ -MeOH
 20 (15:1). On a obtenu un sirop de couleur rose. Une purification ultérieure dans un mélange de méthanol et d'éther a donné le composé 6a sous la forme de cristaux roses, 170 mg (66 %), point de fusion 168-170°C, spectre de masse (30 ev, 220°C) : m/e 255 et 257 (M^+ et $M^+ + 2$) 224 ($M^+ - 31$) 159
 25 (B^+) ; spectre infrarouge : 3600-3000 (NH_2 , OH) 1620, 1580 ($C=C$, $C=N$) ; anal. ($C_{10}H_{14}ClN_5$) C, H, N

Exemple 5

(±)-(1α,4α)-4-(6-Chloro-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol (7a)

30 Un mélange de composé 3a (1,30 g, 5,4 mmoles), d'orthoformiate de triéthyle (30 ml) et d'acide chlorhydri-

que (12N, 0,50 ml) a été agité pendant une nuit à la température ambiante. Le solvant a été évaporé à 35°C sous vide. On a ajouté au résidu une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (0,5 N, 30 ml) et on a agité le mélange pendant 1 heure, on l'a neutralisé à pH 7-8 avec de l'hydroxyde de sodium 1 N et on l'a fixé par absorption sur du gel de silice (8 g), on l'a conditionné dans une colonne (4,0 x 8 cm) et on l'a élué avec un mélange de chloroforme et de méthanol (20:1), ce qui a donné des cristaux blancs de composé 7a, 1,12 g (82 %). Le produit brut a été recristallisé dans de l'acétate d'éthyle en donnant le composé 7a fondant à 108-110°C, spectre de masse (30 ev, 200°C) : m/e 250 et 252 (M^+ et $M^+ + 2$), 219 ($M^+ - 31$), 154 (B^+) ; spectre infrarouge : 3600-2800 (OH), 1600 (C=C, C=N) ; anal. ($C_{11}H_{11}ClN_4O$) C, H, N.

Exemple 6

(±)-(1α,4α)-4-(6-Hydroxy-9H-purine-9-yl)-2-cyclopentényl-carbinol (8a)

Un mélange de composé 7a (251 mg, 1 mmole) et d'hydroxyde de sodium aqueux (0,2 N, 10 ml) a été chauffé au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, le pH du mélange réactionnel a été ajusté à 5-6 avec de l'acide acétique. Le mélange réactionnel a été absorbé sur du gel de silice (2 g), conditionné dans une colonne (2,0 x 11 cm) et élué avec un mélange de $CHCl_3$ et de MeOH (10:1), en donnant 105 mg (45 %) de composé 8a. Le produit brut de couleur blanche a été recristallisé dans un mélange d'eau et de méthanol (3:1) en donnant le composé 8a fondant à 248-250°C (décomposition), spectre de masse (30 ev, 300°C) : m/e 232 (M^+), 214 ($M^+ - 18$), 136 (B^+) ; spectre infrarouge : 3600-2600 (OH), 1680, 1600 (C=O, C=C, C=N) ; anal. ($C_{11}H_{12}N_4O_2$) C, H, N.

Exemple 7

(±)-(1α,4α)-4-(6-Amino-9H-purine-9-yl)-2-cyclopentényl-carbinol (9a)

On a transféré de l'ammoniac liquide dans une
 5 bombe contenant une solution de composé 7a (250 mg, 1 mmole) dans du méthanol (5 ml) à -80°C. On a fermé la bombe et on l'a chauffée à 60°C pendant 24 heures. De l'ammoniac et du méthanol ont été évaporés et le résidu a été recristallisé dans de l'eau en donnant des cristaux
 10 d'un blanc légèrement sale de composé 9a, 187 mg (81 %), point de fusion 198-200°C. Spectre de masse (30 ev, 210°C) ; m/e 231 (M⁺), 213 (M⁺ -18), 135 (B⁺) ; spectre infrarouge : 3600-2600 (NH₂, OH), 1700, 1600 (C=C, C=N) ; anal. (C₁₁H₁₃N₅O) C, H, N.

Exemple 8

(±)-(1α,4α)-4-(6-Mercapto-9H-purine-9-yl)-2-cyclopentényl-carbinol (10a)

Un mélange de composé 7a (125 mg, 0,5 mmole), de thio-urée (40 mg, 0,64 mmole) et de n-propanol (5 ml) a
 20 été chauffé au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le précipité a été isolé par filtration, lavé avec du n-propanol et dissous dans de l'hydroxyde de sodium (1 N, 5 ml). Le pH de la solution a été ajusté à 5 avec de l'acide acétique. Le composé 10a brut (90 mg, 73 %) a été
 25 isolé de nouveau, point de fusion 260-262°C (décomposition), et il a été recristallisé dans du N,N-diméthylformamide en donnant le composé 10a, point de fusion 263-265°C (décomposition). Spectre de masse (30 ev, 290°C) : m/e 248 (M⁺), 230 (M⁺ -18), 152 (B⁺) ; spectre infrarouge : 3600-
 30 3200 (OH), 3100, 2400 (SH), 1600 (C=C, C=N) ; anal. (C₁₁H₁₂N₄OS) C, H, N.

Exemple 9

(±)-(1 α ,4 α)-4-(2-Amino-6-chloro-9H-purine-9-yl)-2-cyclopentényl-carbinol (13a)

Un mélange de composé 6a (1,41 g, 5,5 mmoles),
 5 d'orthoformiate de triéthyle (30 ml) et d'acide chlorhydrique (12N, 1,40 ml) a été agité pendant une nuit. La suspension a été déshydratée sous vide. De l'acide chlorhydrique dilué (0,5 N, 40 ml) a été ajouté et le mélange a été maintenu en réaction pendant 1 heure à la
 10 température ambiante. Le mélange a été neutralisé à pH 8 avec de l'hydroxyde de sodium 1 N et absorbé sur du gel de silice (7,5 g) conditionné dans une colonne (4,0 x 10 cm) et il a été élué avec un mélange de chloroforme et de méthanol (20:1) en donnant des cristaux d'un blanc
 15 légèrement sale de composé 13a, 1,18 g (80 %). Le produit brut a été recristallisé dans de l'éthanol en donnant le composé 13a, point de fusion 145-147°C. Spectre de masse (30 ev, 220°C) : m/e 265 et 267 (M^+ et $M^+ + 2$), 235 ($M^+ - 30$), 169 (B^+) ; spectre infrarouge : 3600-2600 (NH_2 , OH),
 20 1620-1580 (C=C, C=N) ; anal. ($C_{11}H_{12}N_5OCl \cdot 3/4 H_2O$) C, H, N.

Exemple 10

(±)-(1 α ,4 α)-4-(2-Amino-6-hydroxy-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol (14a)

Un mélange de composé 13a (266 mg, 1 mmole) et
 25 d'hydroxyde de sodium aqueux (0,33 N) a été chauffé au reflux pendant 5 heures, absorbé sur du gel de silice (2 g), conditionné dans une colonne (2,0 x 7,5 cm) et élué avec un mélange de chloroforme et de méthanol (5:1). Le produit brut a été recristallisé dans un mélange de
 30 méthanol et d'eau (1:4) en donnant des cristaux blancs de composé 14a, 152 mg (61 %), point de fusion 254-256°C (décomposition). Spectre de masse (30 ev, 200°C) : m/e 247 (M^+), 217 ($M^+ - 30$), 151 (B^+) ; spectre infrarouge :

3600-2600 (NH₂, OH), 1700, 1600 (C=O, C=C, C=N) ; anal. (C₁₁H₁₃N₅O₂.3/4 H₂O) C, H, N.

Exemple 11

(±)-(1α,4α)-4-(2,6-Diamino-9H-purine-9-yl)-2-cyclopentényl-carbinol (15a)

On a transféré de l'ammoniac liquide dans une solution de composé 13a (265 mg, 1 mmole) dans du méthanol (10 ml) à -80°C dans une bombe. La bombe a été fermée et chauffée à 75°C pendant 48 heures. L'ammoniac et le méthanol ont été évaporés. Le résidu a été absorbé sur du gel de silice (2 g), conditionné dans une colonne (2,0 x 10 cm) et il a été élué avec un mélange de chloroforme et de méthanol (à 15:1). Le produit brut a été recristallisé dans de l'éthanol en donnant 196 mg (80 %) de composé 15a fondant à 152-155°C. Spectre de masse (30 ev, 200°C) : m/e 246 (M⁺), 229 (M⁺ -17), 216 (M⁺ -30), 150 (B⁺) ; spectre infrarouge : 3600-3000 (NH₂, OH), 1700, 1650, 1600 (C=O, C=C, C=N) ; anal. (C₁₁H₁₄N₆O) C, H, N.

Exemple 12

(1S,4R)-4-(2,6-Diamino-9H-purine-9-yl)-2-cyclopentényl-carbinol

[(1S,4R)-4-(2,6-Diamino-9H-purine-9-yl)-2-cyclopentène-méthanol]

(a) Composé Intermédiaire 1 : Du (1R,2S,3R,5R)-3-[6-Amino-9H-purine-9-yl]-5-[(1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyloxy)-méthyl]-1,2-cyclopentanediol (-) Aristéromycine¹ (12,505 g), du chlorure de tertio-butyldiméthylsilyl (7,8 g) et de l'imidazole (12,96 g) dans du diméthylformamide anhydre (85 ml) ont été agités à la température ambiante pendant 2 heures et demie. La solution résultante a été diluée avec de l'acétate d'éthyle (500 ml), puis lavée

avec de l'eau (3 x 100 ml) et une solution de sel (50 ml) avant qu'une matière solide blanche ne se sépare par cristallisation. Cette matière solide a été recueillie par filtration, lavée à l'acétate d'éthyle puis séchée sous vide en donnant le produit du titre (3,92 g) ; résonance magnétique des protons (DMSO-d₆) 8,15 (1H), 8,09 (1H), 7,19 (2H), 5,00 (1H), 4,72 (1H), 4,69 (1H), 4,36 (1H), 3,85 (1H), 3,67 (2H), 2,23 (1H); 2,09 (1H), 1,79 (1H), 0,89 (9H), 0,07 (6H).

10 ¹ Journal of the American Chemical Society 1983, vol. 105, 4049-4055.

(b) Composé Intermédiaire 2 : (4R,3aS,6R,6aR)-4-[6-Amino-9H-purine-9-yl]-6-(((1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyloxy)-méthyl]-3a,5,6,6a-tétrahydro-4H-cyclopenta-1,3-dioxole-2-
15 thione

Une suspension sous agitation de Composé Intermédiaire 1 (3,45 g) dans du diméthylformamide anhydre (56 ml) a été traitée avec du 1,1'-thiocarbonyldiimidazole (3,3 g), ce qui a donné une solution jaune. Au bout de 15,5
20 heures à la température ambiante, la solution résultante a été réunie avec la solution venant d'un essai précédent (à l'échelle de 6 %) et du solvant a été chassé par évaporation. L'huile résiduelle a été diluée avec de l'acétate d'éthyle (100 ml) puis lavée à l'eau (2 x 20 ml) et une
25 solution de sel (2 x 20 ml), déshydratée (MgSO₄) et évaporée en donnant une substance solide jaune. Cette substance solide a été lavée à l'éther de diéthyle (25 ml) puis recueillie par filtration, encore lavée à l'éther (25 ml) puis séchée sous vide en donnant le produit du
30 titre sous la forme d'une substance solide de couleur crème pâle (3,61 g) ; λ_{max} (éthanol) 240,0 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 459) ; résonance magnétique des protons (DMSO-d₆) 8,27 (1H), 8,13 (1H), 7,33 (2H), 5,81 (1H), 5,37 (1H), 5,28 (1H), 3,78 (2H), 2,60 (1H), 2,28 (2H), 0,90 (9H), 0,09 (6H).

(c) Composé Intermédiaire 3 : (1'R,4'S)-9-[4-(((1,1-

Diméthyléthyl)diméthylsilyloxy)méthyl)-2-cyclopentène-1-yl]-9H-purine-6-amine

Une solution de Composé Intermédiaire 2 (3,57 g) dans du tétrahydrofurane anhydre (25 ml) a été
 5 traitée avec une solution de 1,3-diméthyl-2-phényl-1,3,2-diazaphospholidine (4,94 g) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 ml) puis agitée à la température ambiante pendant 8,75 heures. Le solvant a été chassé par évaporation. L'huile résiduelle a été réunie avec celle qui
 10 provenait d'un essai précédent (à l'échelle de 40 %) puis elle a été soumise à une chromatographie sur colonne de silice (200 g, Merck 7734), éluée avec du chloroforme puis avec des mélanges de chloroforme et d'éthanol en donnant une substance solide blanche. Cette substance solide a été
 15 lavée à l'éther de diéthyte (25 ml) puis recueillie par filtration. La substance solide a encore été lavée à l'éther (10 ml) puis séchée sous vide en donnant le produit du titre (1,47 g) ; λ_{max} (éthanol) 261,4 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 443) ;
 20 résonance magnétique des protons (DMSO- d_6), 8,14 (1H), 8,00 (1H), 7,20 (2H), 6,12 (1H), 5,95 (1H), 5,60 (1H), 3,66 (2H), 2,96 (1H), 2,69 (1H), 1,65 (1H), 0,74 (9H), 0,02 (6H).

25 (d) Composé Intermédiaire 4 : 1-oxyde de (1'R,4'S)-9-[4-(((1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyloxy)méthyl)-2-cyclopentène-1-yl]-9H-purine-6-amine

Une solution de Composé Intermédiaire 3 (1,37 g) dans du chloroforme (30 ml) a été traitée avec de
 30 l'acide m-chloroperoxybenzoïque (1,29 g) à 80-90 % puis agitée à la température ambiante pendant 3 heures. Le solvant a été chassé par évaporation et la gomme résiduelle a été dissoute dans de l'acétate d'éthyle (10 ml). Une substance solide blanche s'est séparée par cristallisation.
 35 Cette substance solide et la matière recueillie par évaporation du filtrat ont été dissoutes dans du chloroforme (100 ml), puis la solution a été lavée avec une

solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (3 x 10 ml) et une solution de sel (2 x 10 ml). Les liqueurs aqueuses de lavage ont été réextraites au chloroforme (50 ml). Les solutions organiques rassemblées
 5 ont été déshydratées (MgSO_4) puis évaporées jusqu'à l'obtention d'une matière solide. Cette matière solide a été lavée à l'éther de diéthylo (25 ml) puis recueillie par filtration. La matière solide blanche a encore été lavée à l'éther (10 ml) puis séchée sous vide en donnant le produit
 10 du titre (1,16 g) ; λ_{max} (éthanol) 235,4 nm ($E_1^{1\%} \text{ cm}^{-1}$ 1324), 263,2 nm ($E_1^{1\%} \text{ cm}^{-1}$ 248), 300,2 nm ($E_1^{1\%} \text{ cm}^{-1}$ 75) ; résonance
 15 magnétique des protons (CDCl_3) 8,72 (1H), 8,02 (1H), 7,16 (2H), 6,21 (1H), 5,87 (1H), 5,72 (1H), 3,68 (2H), 3,04 (1H), 2,82 (1H), 1,74 (1H), 0,89 (9H), 0,06 (6H).

(e) Composé Intermédiaire 5 : Bromhydrate de (1'R,4'S)-7-[4-(((1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyloxy)méthyl)-2-cyclopentène-1-yl]-2-imino-1,2-dihydro[1,2,4]oxadiazolo-[3,2-i]-9H-purine
 20

Une suspension sous agitation, refroidie à la glace, de Composé Intermédiaire 4 (1,08 g) dans du
 25 méthanol (20 ml) a été traitée avec une solution de bromure de cyanogène (0,34 g) dans du méthanol (20 ml) ajoutée en 5 minutes. Au bout de 15 minutes, on a laissé la suspension se réchauffer à la température ambiante, ce qui a donné une solution. Au bout de 90 minutes, le solvant a été chassé
 30 par évaporation. Le résidu a été lavé à l'éther de diéthylo (25 ml) puis recueilli par filtration. La matière solide a encore été lavée à l'éther (25 ml) puis séchée sous vide en donnant le produit du titre (1,37 g) : λ_{max} (éthanol)
 35 228,2 nm ($E_1^{1\%} \text{ cm}^{-1}$ 530), 285,2 nm ($E_1^{1\%} \text{ cm}^{-1}$ 445) ; résonance magnétique des protons (CDCl_3) 10,20 (1H), 10,02 (1H), 8,37 (1H), 6,25 (1H), 6,01 (1H), 5,90 (1H), 3,69 (2H), 3,05 (1H), 2,86 (1H), 1,73 (1H), 0,86 (9H), 0,03 (6H).

40 (f) Composé Intermédiaire 6 : (1'R,4'S)-9-[4-(((1,1-Diméthyléthyl)diméthylsilyloxy)méthyl)-2-cyclopentène-1-

yl]-6-cyanimino-1,6-dihydro-1-méthoxy-9H-purine

Une solution de Composé Intermédiaire 5 (1,36 g) dans du diméthylformamide (10 ml) a été agitée à la température ambiante puis traitée avec de la triéthylamine (1,2 ml). Au bout de 40 minutes, on a ajouté de l'iodométhane (0,54 ml), ce qui a donné une solution jaune. Au bout de 3,75 heures, le solvant a été chassé par évaporation. Le résidu a été partagé entre de l'acétate d'éthyle (100 ml) et de l'eau (20 ml). La solution organique a encore été lavée à l'eau (2 x 20 ml) et une solution de sel (20 ml), déshydratée (MgSO_4) et évaporée jusqu'à l'obtention d'une matière solide. Cette matière solide a été lavée à l'éther de diéthyle (25 ml) puis recueillie par filtration. Cette matière solide blanche a encore été lavée à l'éther (10 ml) puis séchée sous vide en donnant le produit du titre (0,865 g) ; λ_{max} (éthanol) 227,2 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 449), 287,0 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 544) ; résonance magnétique des protons 8,23 (1H), 7,96 (1H), 6,24 (1H), 5,85 (1H), 5,65 (1H), 4,21 (3H), 3,66 (2H), 3,04 (1H), 2,77 (1H), 1,68 (1H), 0,88 (9H), 0,05 (6H).

(g) Composé Intermédiaire 7 : (1'R,4'S)-9-[4-(((1,1-Diméthyléthyl)diméthylsilyloxy)méthyl)-2-cyclopentène-1-yl]-6-méthoxyamino-9H-purine-2-amine

Une solution de Composé Intermédiaire 6 (802 mg) et de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène (0,45 ml) dans de l'éthanol (80 ml) a été agitée et chauffée au reflux. Le chauffage a été arrêté au bout de 9 heures et la solution a été maintenue à la température ambiante pendant une nuit. Le solvant a été chassé par évaporation. L'huile résiduelle a été réunie avec celle qui provenait d'un essai précédent (à l'échelle de 4 %) puis le mélange a été soumis à une chromatographie sur colonne de silice (40 g, Merck 9385), élué avec du chloroforme puis des mélanges de chloroforme et d'éthanol, ce qui a donné une mousse. Cette mousse a été triturée avec de l'éther de diéthyle (10 ml)

et la matière solide résultante a été recueillie par filtration. La matière solide a encore été lavée à l'éther (5 ml) puis séchée sous vide en donnant le produit du titre
 5 (594 mg) ; λ_{max} (éthanol) 282,2 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 409) ; résonance magnétique des protons (DMSO- d_6) 9,76 (1H), 7,32 (1H), 6,53 (2H), 6,08 (1H); 5,88 (1H), 5,26 (1H), 3,72 (3H), 3,61 (2H), 2,90 (1H), 2,50 (1H), 1,52 (1H), 0,83 (9H), 0,02
 10 (6H).

(h) Composé Intermédiaire 8 : (1S,4R)-4-[2-Amino-6-méthoxyamino-9H-purine-9-yl]-2-cyclopentène-méthanol

Une solution de Composé Intermédiaire 7 (356 mg) dans du tétrahydrofuranne (35 ml) a été agitée à
 15 la température ambiante puis traitée avec du fluorure de tétrabutylammonium (solution 1,0 M dans du tétrahydrofuranne, 1,4 ml). Au bout de 90 minutes, la réaction a été arrêtée avec de l'eau (1 ml) puis les solvants ont été chassés par évaporation. L'huile résiduelle a été soumise à
 20 une chromatographie sur colonne de silice (20 g, Merck 7734), éluée avec du chloroforme puis avec des mélanges de chloroforme et d'éthanol, et on a ainsi obtenu le produit du titre sous la forme d'une substance solide (243 mg) ;
 25 λ_{max} (tampon à pH 6) 280,2 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 534) ; résonance magnétique des protons (DMSO- d_6) 9,75 (1H), 7,39 (1H), 6,52 (2H), 6,10 (1H), 5,84 (1H), 5,27 (1H), 4,73 (1H), 3,40 (2H), 2,83 (1H), 2,55 (1H), 1,52 (1H).
 30 (1S,4R)-4-[2,6-Diamino-9H-purine-9-yl]-2-cyclopenténecarbinol

Une solution sous agitation, refroidie à la glace, de Composé Intermédiaire 8 (210 mg) dans de l'eau (10 ml) et du tétrahydrofuranne (50 ml) a été traitée avec
 35 de l'amalgame d'aluminium [préparé à partir d'aluminium (237 mg) et de solution aqueuse à 0,5 % de chlorure mercurique], ajouté par petites quantités en 15 minutes. Au bout de 40 minutes, on a laissé le mélange sous agitation se réchauffer à la température ambiante. Au bout de 15

heures, le mélange résultant a été filtré sur Kieselguhr pour éliminer les matières insolubles. Ces matières ont été lavées avec un mélange d'eau et de tétrahydrofurane (1:5, 60 ml). Les filtrats rassemblés ont été évaporés. Le résidu
 5 a été soumis à une chromatographie sur colonne de silice (10 g, Merck 9385), élué avec des mélanges de chloroforme et d'éthanol, ce qui a donné le produit du titre sous la forme d'une mousse (159 mg) ; $[\alpha]_D -81^\circ$ (c 1,04, méthanol) ; $\lambda_{\max}$ (tampon à pH 6) 255,0 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 302), 280,8 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 381), résonance magnétique des protons (DMSO- d_6)
 10 7,61 (1H), 6,66 (2H), 6,10 (1H), 5,87 (1H), 5,76 (2H), 5,38 (1H), 4,76 (1H), 3,45 (2H), 2,87 (1H), 2,60 (1H), 1,60 (1H).

Exemple 13

(1S,4R)-4-(2-Amino-6-hydroxy-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol
 20 (1'R,4'S)-2-Amino-1,9-dihydro-9-[4-hydroxyméthyl-2-cyclopentène-1-yl]-6H-purine-6-one

Une solution trouble du composé du titre de l'Exemple 12 (144 mg) dans un tampon 0,1 M à pH 6 (10 ml)
 25 (préparé à partir de 28,4 g d'orthophosphate disodique dans 2 litres d'eau, ajusté à l'acide orthophosphorique) a été traitée avec une solution d'adénosine-déaminase (0,5 ml, 778 unités) dans un mélange à 50 % de glycérol et de phosphate de potassium 0,01 M, à pH 6,0, puis agitée et
 30 chauffée à 37°. Au bout de 18,5 heures, la suspension résultante a été réfrigérée. La substance solide recueillie a été recristallisée dans l'eau en donnant le produit du titre sous la forme d'une substance solide blanche (86 mg) ; $[\alpha]_D -49^\circ$ (c 0,5, diméthylsulfoxyde) ; $\lambda_{\max}$
 35 (tampon à pH 6) 252,6 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 531), résonance magnétique des protons (DMSO- d_6) 10,60 (1H), 7,60 (1H), 6,47 (2H), 6,10 (1H), 5,86 (1H), 5,33 (1H), 4,72 (1H), 3,45 (2H), 2,59
 40 (1H), 1,58 (1H).

Exemple 14Préparation d'énantiomères de (1 α ,4 α)-4-(2-amino-6-hydroxy-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol

(a) (1S,4R)-4-(2-Amino-6-hydroxy-9H-purine-9-yl)-2-
 5 cyclopenténylcarbinol

L'analogue diamino (100 mg) (Exemple 11) a été dissous dans 3 ml de tampon au K₂PO₄ 0,05 M (pH 7,4) à chaud (50°C). On a laissé refroidir la solution à la température ambiante et on a ajouté 40 unités d'adénosine-
 10 déaminase (Sigma, Type VI, muqueuse intestinale de veau). Au bout de trois jours d'incubation à la température ambiante, il s'est formé un précipité que l'on a recueilli par filtration ; rendement 18,2 mg. Le filtrat a été concentré à un volume de 1,5 ml et réfrigéré pendant
 15 2 jours. Une quantité additionnelle de matière solide a été obtenue par filtration en quantité de 26,8 mg. Les deux fractions solides ont été recristallisées dans l'eau en donnant le produit du titre à l'état pur, fondant à 269-
 20 272°C, $[\alpha]_D^{24} -62,1^\circ$ (c 0,3, MeOH).

(b) (1R,4S)-4-(2-Amino-6-hydroxy-9H-purine-9-yl)-2-
cyclopenténylcarbinol

Les filtrats de la préparation de l'isomère
 25 1S,4R (Exemple 14a) ont été rassemblés et évaporés à sec. La matière de départ diaminée inchangée a été séparée sur une colonne flash garnie de gel de silice, en utilisant un mélange à 10 % de méthanol et de chloroforme. Le composé diaminé a été dissous dans un tampon au K₂PO₄ 0,05 M à pH
 30 7,4 (15 ml) et 800 unités d'adénosine-déaminase ont été ajoutées. On a fait incuber la solution pendant 96 heures à 37°C. La chromatographie sur couche mince a indiqué qu'il restait un peu de produit n'ayant pas réagi. La solution a été chauffée dans l'eau bouillante pendant 3 minutes et
 35 filtrée en vue d'enlever la protéine dénaturée. On a encore ajouté 800 unités d'adénosine-déaminase et on a répété le processus. La solution débarrassée de la matière protéini-

que a été évaporée à sec et le produit a été cristallisé dans l'eau. Le produit du titre sous la forme d'une substance solide blanche a été recueilli par filtration
 5 dans l'eau, point de fusion 265-270°. $[\alpha]_D^{24} +61,1$ (c 0,3, MeOH).

Exemple 15

(±)-(1 α ,4 α)-4-(2-Amino-6-hydroxy-9H-purine-9-yl)-2-
 10 cyclopenténylacétoxycarbinol

On a ajouté de l'anhydride acétique (0,06 ml, 0,6 mmole) à une suspension du produit de l'Exemple 10 (130 mg, 0,50 mmole) et de 4-diméthylaminopyridine (5 mg, 0,04 mmole) dans un mélange d'acétonitrile (6 ml) et de
 15 triéthylamine (0,09 ml, 0,66 mmole). On a agité le mélange à la température ambiante pendant 3 heures. On a ajouté du méthanol (1 ml) pour arrêter la réaction. On a concentré la solution et on l'a absorbée sur du gel de silice (1,5 g) conditionné sur une colonne (2,0 x 12 cm) et on a effectué
 20 l'élution avec un mélange de chloroforme et de méthanol (20:1). Les fractions de produit ont été recueillies et concentrées en donnant une substance solide blanche. Le produit solide a été lavé avec un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle : rendement 123 mg (85 %). Une autre
 25 purification dans du méthanol a donné le produit du titre sous la forme de cristaux aciculaires fondant à 237-239°C. Anal. (C₁₃H₁₅N₅O₃) C, H, N.

Exemple 16

(1S,4R)-4-[2-Amino-9H-purine-9-yl]-2-cyclopenténylcarbinol
 30 Une solution sous agitation, refroidie à la glace, de (1S,4R)-4-[2-amino-6-méthoxyamino-9H-purine-9-yl]-2-cyclopentène-méthanol (Composé Intermédiaire 8, Exemple 12) (1,202 g) dans du tétrahydrofuranne (250 ml) et de l'eau (50 ml) a été traitée avec de l'amalgame d'alumi-
 35 nium (préparé à partir d'aluminium (1,761 g) et de solution

aqueuse à 0,5 % de chlorure mercurique) ajouté par petites portions en 1 heure et 47 minutes. Au bout de 35 minutes, on a laissé le mélange sous agitation se réchauffer à la température ambiante. Au bout de 16 heures et 50 minutes, on a encore ajouté de l'amalgame d'aluminium (préparé à partir de 235 mg d'aluminium) en 14 minutes. Après une nouvelle période de 4 heures et 10 minutes, le mélange résultant a été filtré sur Kieselguhr pour éliminer les matières insolubles. Ces dernières ont été lavées avec un mélange de tétrahydrofurane et d'eau (5:1, 300 ml). Les filtrats rassemblés ont été évaporés en laissant une mousse jaune. La mousse a été soumise à une chromatographie sur colonne sur silice (33,8 g, Merck 7734) préparée dans du chloroforme et éluée avec des mélanges de chloroforme et d'éthanol, ce qui a donné plusieurs fractions (578 mg, 420 mg et 40 mg). Les deux plus grandes fractions ont été cristallisées séparément dans de l'isopropanol. Les filtrats ont été rassemblés avec la plus petite fraction de la colonne et le mélange a été soumis à une chromatographie préparative sur couche mince (Merck 5717) développée trois fois dans un mélange de chloroforme et de méthanol à 10:1. Les plaques ont été éluées à l'acétate d'éthyle et avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'éthanol (1:1), ce qui a donné une substance solide brune (45 mg). La substance solide a été soumise à une chromatographie sur colonne de silice (2,7 g, Merck 7734), préparée dans du chloroforme et elle a été éluée avec des mélanges de chloroforme, de méthanol et de triéthylamine, ce qui a donné une gomme (17 mg). Après une cristallisation sans succès dans de l'isopropanol et un traitement au charbon dans du méthanol, une solution aqueuse de la matière recueillie a été lyophilisée en donnant le composé du titre (15 mg). Résonance magnétique des protons (DMSO-d₆) 1,62 (1H), 2,63 (1H), 2,89 (1H), 3,45 (2H), 4,73 (1H), 5,48 (1H), 5,91 (1H), 6,14 (1H), 6,50 (2H), 7,98 (1H), 8,57 (1H). Spectre

de masse, $[MH]^+$ 232.

Exemple 17

Formulations pour comprimés

A. On prépare la formulation suivante par granulation par voie humide des ingrédients avec une solution de povidone dans l'eau, séchage et tamisage, puis addition de stéarate de magnésium et compression.

		<u>mg/comprimé</u>
10	(a) Ingrédient actif	250
	(b) Lactose B.P.	210
	(c) Povidone B.P.	15
	(d) Sel de sodium du glycolate d'amidon	20
	(e) Stéarate de magnésium	5
15		500

B. On prépare la formulation suivante par compression directe ; le lactose est du type pour compression directe.

		<u>mg/comprimé</u>
20	Ingrédient actif	250
	Lactose	145
	Avicel	100
	Stéarate de magnésium	5
25		500

C. (Formulation à libération réglée) On prépare la formulation par granulation par voie humide des ingrédients (ci-dessous) avec une solution de povidone dans l'eau, séchage et tamisage suivi de l'addition de stéarate

de magnésium et d'une compression.

		<u>mg/comprimé</u>
	(a) Ingrédient actif	500
	(b) Hydroxypropylméthylcellulose	
5	(Méthocel K4M, qualité supérieure)	112
	(c) Lactose B.P.	53
	(d) Povidone B.P.	28
	(e) Stéarate de magnésium	7
10		700

Exemple 18

Formulation pour capsules

Une formulation pour capsules est préparée par mélange des ingrédients ci-dessous et introduction du
 15 mélange dans une capsule en gélatine dure en deux parties.

		<u>mg/capsule</u>
	Ingrédient actif	125
	Lactose	72,5
	Avicel	50
20	Stéarate de magnésium	2,5
		250

Exemple 19

Formulation injectable

25 Ingrédient actif 0,200 g
 Solution d'hydroxyde de sodium 0,1 M, quantité suffisante
 pour ajuster le pH à 11 environ
 Eau stérilisée, quantité suffisante pour 10 ml
 On met l'ingrédient actif en suspension dans

une petite quantité de l'eau (que l'on peut chauffer) et on ajuste le pH à 11 environ avec une solution d'hydroxyde de sodium. On complète ensuite le volume de l'eau et on filtre sur membrane de qualité pour stérilisation dans une fiole en verre stérile de 10 ml qu'on ferme avec des bouchons stériles surmontés de capsules.

Exemple 20

Suppositoire

		<u>mg/suppositoire</u>
10	Ingrédient actif (63 μ m)	250
	Matière grasse dure, B.P.	1770
		2020

On fait fondre un cinquième de la graisse dure dans un récipient à chemise à vapeur d'eau, à une température maximale de 45°C. On tamise l'ingrédient actif à travers un tamis de 200 μ m et on l'ajoute à la base fondue en agitant, au moyen d'un agitateur à fort cisaillement, jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène. En maintenant le mélange à 45°C, on ajoute la graisse dure restante à la suspension et on agite en vue d'obtenir un mélange homogène. On fait passer la suspension entière à travers un tamis en acier inoxydable de 250 μ m et en continuant d'agiter, on la laisse refroidir à 40°C. En opérant à une température de 38 à 40°C, on charge 2,02 g du mélange dans des moules convenables en matière plastique de 2 ml. On laisse refroidir les suppositoires à la température ambiante.

Exemple 21 - ACTIVITE ANTIVIRALE

30 (A) Essai anti-VIH

Les composés de formule (I) ont été soumis à des essais sélectifs de détermination de l'activité anti-HIV au National Cancer Institute, Frederick Cancer Research

Facility, Frederick, Maryland (FCRF). On indique ci-après les modes opératoires usuels d'étude sélective utilisés par le FCRF. Le protocole se subdivise en trois parties, (I) préparation de cellules infectées et répartition entre des
 5 plaques d'essai, (II) préparation de plaques de dilution du médicament et répartition entre les plaques d'essai et (III) méthode d'analyse XTT. Voir D.A. Scudiero et collaborateurs, "A New Simplified Tetrazolium Assay for Cell Growth and Drug Sensitivity in Culture", Cancer Res.
 10 48, 4827 (1988).

I. Infection et répartition de cellules ATH8 dans des plateaux de microtitrage

Des cellules destinées à être infectées (lignée cellulaire lymphoblastique normale qui exprime CD4) sont
 15 placées dans des tubes coniques de centrifugeuse de 50 ml et traitées pendant 1 heure avec 1-2 $\mu\text{g/ml}$ de polybrène à 37°C. Les cellules sont ensuite rassemblées par centrifugation pendant 8 minutes à 1200 tr/min. Le virus VIH, dilué au dixième dans un milieu (RMP1-1640, 10 % de sérum humain
 20 ou 15 % de sérum de fœtus de veau (FCS) additionné de IL-2 et d'antibiotique) est ajouté en vue d'obtenir un MOI de 0,001. Du milieu seul est ajouté aux cellules témoins ne contenant pas le virus. Si l'on admet un titre de virus infectieux de 10^{-4} , un MOI de 0,001 représente 8 particules
 25 virales infectieuses pour 10 000 cellules. Environ 500 000 cellules par tube ont été exposées à 400 μl de la dilution de virus. Le mélange résultant est maintenu en incubation pendant 1 heure à 37°C dans un mélange d'air et de CO_2 . Les cellules infectées ou non infectées sont
 30 diluées de manière qu'il y ait 1×10^{-4} (avec du sérum humain) ou 2×10^{-4} (avec du sérum de fœtus de veau) cellule pour 100 μl .

Les cellules infectées ou non infectées (100 μl) sont réparties entre des alvéoles appropriés
 35 d'une plaque de microtitrage comportant 96 alvéoles, à fond

en U. Chaque dilution de composé est testée en double avec des cellules infectées. On examine les cellules non infectées pour évaluer la sensibilité au médicament dans un seul alvéole pour chaque dilution de composé. Les
 5 cellules témoins dépourvues de médicament, infectées et non infectées, sont étudiées en triple exemplaire. Les alvéoles B2 à G2 servent de témoins contenant les réactifs et ne reçoivent que le milieu. On fait incuber les plaques à 37°C dans un mélange d'air et d'anhydride carbonique jusqu'au
 10 moment de l'addition du médicament.

II. Dilution et addition du médicament

Des plaques de dilution (plaques de microtitrage à 96 alvéoles à fond plat) sont traitées pendant une nuit avec une solution de sel tamponnée au phosphate (PBS)
 15 ou un milieu contenant au moins 1 % de FCS ou 1 % de sérum humain (selon le milieu utilisé dans l'essai), à partir de la veille de l'essai. Cette méthode de "blocage" est utilisée pour limiter l'adsorption de médicament par le plateau de microtitrage pendant le processus de dilution.
 20 Les alvéoles sont complètement remplis de solution de blocage et laissés au repos à la température ambiante dans une chambre humidifiée, sous une hotte.

On fait débiter le processus de dilution en diluant tout d'abord le composé d'essai à 1:20. On prépare
 25 des plaques de dilution bloquées en chassant d'un coup sec la solution de blocage et en séchant par absorption sur un tampon de gaze stérile. Tous les alvéoles de chaque plaque sont ensuite garnis de 225 µl du milieu approprié, au moyen d'un système Cetus de manipulation de liquide. On ajoute
 30 ensuite à la main 25 µl de chaque composé dilué à 1:20 dans la rangée A d'une plaque de dilution bloquée et chargée. On ajoute quatre composés par plaque de dilution, ce qui est suffisant pour alimenter deux plaques d'essai. Les quatre composés sont ensuite dilués en série d'un facteur 10 de la
 35 rangée A à la rangée H au moyen d'un système Cetus de

manipulation de liquide. La dilution de départ de chaque composé dans la rangée A est, à ce stade, égale à 1:200. Les plaques de dilution sont gardées sur de la glace jusqu'au moment de leur utilisation.

- 5 En utilisant un appareil de pipetage à canaux multiples à 6 micropointes, on transfère 100 μ l de chaque dilution de médicament sur la plaque d'essai qui contient déjà 100 μ l de milieu additionné de cellules. La dilution finale dans la plaque d'essai débute à 1:400 (alvéoles B4 à 10 G4). Cette dilution (jusqu'à 0,25 % de DMSO) empêche le DMSO utilisé comme véhicule d'interférer avec la croissance des cellules. Des cellules infectées ou non infectées dépourvues de médicament (alvéoles B3 à G3) et des témoins contenant les réactifs (B2 à G2) reçoivent le milieu seul.
- 15 Les deux composés finals sont ensuite transférés des alvéoles H7 à H12 sur une seconde plaque d'essai, selon le même mode opératoire. On fait incuber les plaques d'essai à 37°C dans un mélange d'air et d'anhydride carbonique pendant 7 à 14 jours ou jusqu'à ce que les témoins 20 contenant le virus soient lysés, par appréciation à l'examen macroscopique.

III. Expression quantitative de la cytopathogénicité virale et de l'activité du médicament

A. Réactifs

- 25 1. Solution d'hydroxyde de 2,3-bis[2-méthoxy-4-nitro-5-sulfo-phényl]-5-[(phénylamino)carbonyl]-2H-tétrazolium. (XTT) - Solution à 1 mg/ml dans du milieu sans FCS. Conserver à 4°C. Préparer chaque semaine.
2. Solution mère de méthosulfonate de phénazine 30 (PMS) - On peut la préparer et la maintenir à l'état congelé à -20°C jusqu'au moment de son utilisation. Elle doit être préparée en solution saline tamponnée au phosphate à une concentration de 15,3 mg/ml.

B. Essai au tétrazolium en microculture (MTA)

- 35 1. Préparation de la solution XTT-PMS - On

prépare la solution XTT-PMS immédiatement avant son addition aux alvéoles de la boîte de culture. La solution mère de PMS est diluée à 1:100 (0,153 mg/ml). Du PMS dilué est ajouté à chaque millilitre de XTT nécessaire pour
 5 atteindre une concentration finale en PMS de 0,02 mM. Une portion aliquotée de 50 μ l du mélange XTT-PMS est ajoutée à chacun des alvéoles appropriés et la plaque est incubée pendant 4 heures à 37°C. Les couvercles des plaques sont retirés et remplacés par des obturateurs adhésifs (Dynatech
 10 cat 001-010-3501). La plaque obturée est agitée par secousses sur un mélangeur pour plaques de microculture et l'absorption est déterminée à 450 nm.

IV. Résultats

La figure unique est une représentation
 15 graphique de la variation du pourcentage de cellules d'essai par rapport aux cellules non infectées (%) pour des cellules infectées et non infectées, en fonction de l'augmentation de concentration du composé de l'Exemple 10.

Les résultats représentés graphiquement sur la
 20 figure unique permettent le calcul d'une concentration efficace (CE_{50}) par rapport à des cellules infectées d'environ 0,15 μ g/ml, d'une concentration inhibitrice (CI_{50}) par rapport à des cellules normales d'environ 100 μ g/ml et d'un indice thérapeutique (IT_{50}) d'environ
 25 667. Un essai effectué auparavant au Southern Research Institute a donné un IT_{50} d'environ 200 lorsque des cellules MT-2 ont été cultivées en présence de H9/HTLV-IIIIB.

Les concentrations inhibitrices vis-à-vis du
 30 virus VIH, déterminées comme décrit ci-dessus, sont reproduites sur le Tableau 1 pour les composés des Exemples 7, 9, 10, 11 et 14(b).

TABLEAU 1

Composé	Exemple	Lignée cellulaire	DE ₅₀	DI ₅₀	IT ₅₀
9a	7	MT-2	2,3	50	21,4
13a	9	MT-2	0,41	6,97	17,3
14a	10	MT-2	0,15	100	667
15a	11	MT-2	2,9	>125	>42,7
(-) 14a	14(b)	CEM	0,66	189	284

Les composés des Exemples 5 et 8 ont également
montré une activité antivirale dans cette étude sélective.

(B) Activité contre le virus de la leucémie du chat

Une étude sélective d'activité antivirale contre le virus FeLV-FAIDS a été effectuée dans des plaques à 96 alvéoles (Corning) en utilisant des cellules indicatrices 81C en milieu de Dulbecco modifié selon Iscove, additionné de 10 % de sérum de fœtus de bovin (FBS) inactivé à la chaleur. Vingt heures avant l'essai, les plaques ont étéensemencées avec les cellules 81C à raison de 5×10^3 cellules par alvéole. Le jour de l'essai, les cellules ont été préalablement traitées pendant 30 minutes à 37°C avec du DEAE-dextranne (25 µg/ml) dans 0,1 ml de solution équilibrée de sels de Hanks. Cette solution a été éliminée, puis une quantité de 0,1 ml de milieu de croissance contenant 32 TCID₅₀ de FeLV-FAIDS ou 0,1 ml de milieu de croissance seul, a été ajoutée à chaque alvéole. On a laissé au virus un temps d'absorption de 1 heure puis on a ajouté 0,1 ml de composé d'essai ou de composé témoin positif (2',3'-didéoxycytidine ; ddC) ou de milieu de croissance. On a fait incuber les plaques à 37°C. Les cellules ont été additionnées de milieu de croissance frais contenant le composé, le quatrième jour après l'infection. Le milieu de culture a été totalement changé et remplacé par du milieu frais contenant le composé, le septième jour

après l'infection. Le dixième jour après l'infection, les cellules ont été fixées à la formaline, colorées au bleu brillant Coomassie R-250 à 0,1 % et examinées au microscope en vue de déterminer l'effet cytopathique et la cytotoxicité du médicament.

Le composé de l'Exemple 10 a présenté une dose DE_{50} de 1,9 μ g/ml.

(C) Activité contre le virus du SIDA de la souris

Des plaques Falcon de culture de tissu à 6 alvéoles ont étéensemencées avec $1,75 \times 10^5$ cellules par alvéole dans un volume total de 2,5 ml de EMEM contenant 5 % de FBS inactivé à la chaleur. Vingt heures après l'ensemencement cellulaire, le milieu a été séparé par décantation et 2,5 ml de DEAE-dextranne (25 μ g/ml dans une solution de sel tamponnée au phosphate) ont été ajoutés à chaque alvéole. On a fait incuber les cultures à 37°C pendant 1 heure, après quoi on a séparé par décantation la cellule de DEAE-dextranne et on a rincé les couches cellulaires une fois avec 2,5 ml de PBS. Des témoins formés de cellules normales ont été préparés avec 2,5 ml de milieu seul (sans virus ni médicament). Les cultures témoins contenant le médicament ont reçu 2,5 ml de milieu contenant le médicament mais ne contenant pas de virus. Des cultures témoins infectées par le virus ont reçu 0,5 ml de la dilution appropriée de solution mère de CAS-BR-M pour produire des plaques susceptibles de comptage, plus 2,0 ml de milieu. Les échantillons d'essai ont reçu 0,5 ml de la dilution appropriée de virus plus 2,0 ml de milieu de dilution du médicament. On a testé six concentrations du composé d'essai dans une série de dilutions semi-logarithmiques à base 10. On a testé trois concentrations du médicament témoin positif ddC. Chaque essai a comporté trois alvéoles pour chaque concentration de composé d'essai et six cultures infectées de virus et six cultures témoins cellulaires. Le troisième jour après l'inoculation du

virus, la toxicité du médicament envers les cellules SC-1 a été déterminée par examen microscopique de culture témoin colorée en double exemplaire contenant les cellules et le médicament. Les cultures d'essai et cultures témoins
 5 restantes ont été irradiées avec une lampe à rayons ultraviolets pendant 20 secondes et des cellules XC ont été ajoutées à chaque culture (5×10^5 cellules/alvéole dans 2,5 ml de milieu EMEM contenant 10 % de FBS inactivé à la chaleur). Le troisième jour après l'irradiation par des
 10 rayons ultraviolets, les cultures ont été fixées avec de la formaline et colorées avec du violet cristal. Les plaques ont été comptées à l'aide d'un microscope à dissection.

L'activité antivirale dans la réduction des plaques CAS-BR-M a été exprimée en termes de réduction du
 15 nombre moyen de plaques comptées dans les cultures infectées par le virus et traitées avec le médicament, comparativement au nombre moyen de plaques comptées dans les cultures témoins non traitées, infectées avec le virus (pour cent par rapport au témoin). Le composé de l'Exemple
 20 10 a eu une dose DE_{50} de 1,1 $\mu\text{g/ml}$.

(D) Activité contre le rétrovirus simien SAIDS (SRV-2)

Une étude sélective antivirale contre le virus SAIDS (D/Washington) a été effectuée d'après un essai d'inhibition syncytiale portant sur des cellules Raji. Le
 25 médicament a été dilué dans du milieu complet d'Iscove puis 100 ml de chaque dilution ont été ajoutés aux alvéoles appropriés d'une plaque à 96 alvéoles. Des cellules Raji en phase active de croissance, en quantité de 5×10^3 cellules dans 50 μl de milieu complet d'Iscove, ont ensuite été
 30 ajoutées à chaque alvéole. Cette opération a été suivie de l'addition de 50 μl de liqueur surnageante clarifiée provenant d'une co-culture de cellules SRV-2/Raji. Du ddC a été inclus dans cet essai comme médicament témoin positif. On a fait incuber des plaques à 37°C dans une atmosphère
 35 humidifiée contenant 5 % de CO_2 . Les cellules syncytiales

ont été comptées le septième jour après l'infection. La toxicité du médicament a été évaluée par comparaison des nombres de cellules viables de l'échantillon non infecté, traité avec le médicament, à la viabilité du témoin non
 5 traité et non infecté. Le composé de l'Exemple 10 a présenté une valeur DE₅₀ de 2,8 µg/ml.

(E) Activité contre le virus Visna Maedi

L'activité antivirale contre la souche WLC-1 du virus Visna Maedi (VMV) a été déterminée par mesure de la
 10 réduction de la coloration immunohistochimique spécifique du virus. Des monocouches de cellules de plexus choroïde de mouton ont été infectées avec le virus VMV et elles ont été recouvertes de dilutions en série des composés d'essai. Après incubation pendant cinq jours, on a encore fait
 15 incuber les monocouches avec des antisérums spécifiques du virus conjugués à de la peroxydase de Raifort (HRP). L'incubation ultérieure des monocouches avec un substrat chromagène de HRP colore des zones de réplication du virus. Ces foyers discrets ont été comptés et la concentration de
 20 composé d'essai nécessaire pour réduire le nombre de foyers à 50 % de celui des témoins non traités avec le médicament a été calculée.

Le composé de l'Exemple 13 a eu une valeur DE₅₀ de 0,2 µg/ml.

25 Exemple 22

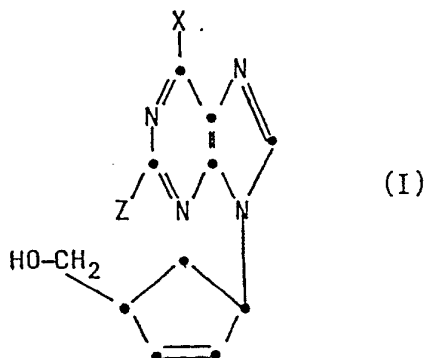
ACTIVITE CYTOTOXIQUE

Les composés des Exemples 5, 7 et 8 ont montré une activité cytotoxique lorsqu'ils ont été testés contre une culture de cellules leucémiques de souris P388, comme
 30 décrit par R.G. Alonquist et R. Vince dans J. Med. Chem., 16, 1396 (1973). Les valeurs de DE₅₀ (µg/ml) obtenues ont été les suivantes :

	Exemple 5	12
	Exemple 7	40
35	Exemple 8	3

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I)



dans laquelle X est l'hydrogène, un groupe NRR^1 , SR, OR ou un halogène ;

- 5 Z est l'hydrogène, un groupe OR^2 ou NRR^1 ;
 R, R^1 et R^2 peuvent être identiques ou différents et sont choisis entre l'hydrogène, des groupes alkyle en C_1 à C_4 et aryle et ses dérivés pharmaceutiquement acceptables.

- 10 2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que Z représente H, OH ou NH_2 dans la formule (I).

3. Composé suivant la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que Z représente NH_2 .

- 15 4. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que X représente l'hydrogène, un radical chloro, un groupe NH_2 , SH ou OH.

5. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que X représente
 20 OH.

6. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que X représente H ou NH_2 .

7. Le $(1\alpha, 4\alpha)$ -4-(6-chloro-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol ;
 25

le (1 α ,4 α)-4-(6-hydroxy-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol ;

le (1 α ,4 α)-4-(6-amino-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol ;

5 le (1 α ,4 α)-4-(6-mercapto-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol ;

le (1 α ,4 α)-4-(2,6-diamino-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol ;

10 le (1 α ,4 α)-4-(2-amino-6-chloro-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol ou le

le (1 α ,4 α)-4-(2-amino-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol suivant la revendication 1.

8. Le (1 α ,4 α)-4-(2-amino-6-hydroxy-9H-purine-9-yl)-2-cyclopenténylcarbinol suivant la revendication 1.

15 9. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il est principalement sous la forme d'un mélange racémique.

10 10. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il est essentiellement constitué d'un isomère optique.

11. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il est principalement composé de l'isomère D.

25 12. Composé de formule (I) suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou un dérivé pharmaceutiquement acceptable de ce composé, destiné à être utilisé comme agent thérapeutique actif.

30 13. Composé de formule (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou un dérivé pharmaceutiquement acceptable de ce composé, destiné à être utilisé dans la préparation d'un médicament pour le traitement d'une infection virale.

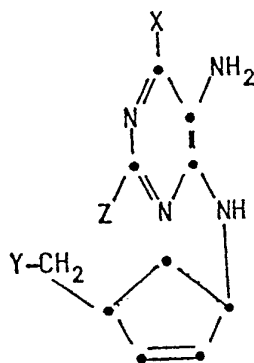
35 14. Formulation pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou un dérivé phar-

maceutiquement acceptable de ce composé en association avec un support pharmaceutiquement acceptable approprié.

15 15. Formulation pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) suivant l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé en association avec un support pharmaceutiquement acceptable approprié.

16. Formulation pharmaceutique suivant la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle comprend en
10 outre un autre agent thérapeutique.

17. Composé de formule (II)



dans laquelle X représente l'hydrogène, un groupe NRR¹, SR, OR, un halogène ou leurs formes protégées ;

Y représente OH ou un l'une de ses formes
15 protégées ;

Z représente l'hydrogène, un groupe OR², NRR¹ ou l'une de leurs formes protégées ;

R, R¹ et R² peuvent être identiques ou
différents et sont choisis entre l'hydrogène et des groupes
20 alkyle en C₁ à C₄ et aryle,
ou leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables.