

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
29 juin 2017 (29.06.2017)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2017/109388 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07F 9/6512 (2006.01) A61K 31/662 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2016/053580

(22) Date de dépôt international :
20 décembre 2016 (20.12.2016)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1562934 21 décembre 2015 (21.12.2015) FR

(71) Déposants : UNIVERSITE DE MONTPELLIER
[FR/FR]; 163, rue Auguste Broussonnet, 34090 Montpel-
lier (FR). CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, 75794
Paris Cedex 16 (FR). AXLR, SATT DU LANGUEDOC
ROUSSILLON [FR/FR]; Place Eugène Bataillon, 34095
Montpellier (FR).

(72) Inventeurs : MATHÉ, Christophe; 24, rue du Tonnelet,
34920 Le Cres (FR). PERIGAUD, Christian; 124, im-
passe Paul Eluard, 34790 Grabels (FR). UTTARO, Jean-
Pierre; 24, rue des Closades, 34160 Saint Bauzille De
Montmel (FR). GEANT, Pierre-Yves; 2, place Fontjun,
34070 Montpellier (FR).

(74) Mandataire : MONNI, Richard; LLR, 11, boulevard de
Sébastienopol, 75001 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS,
RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY,
TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

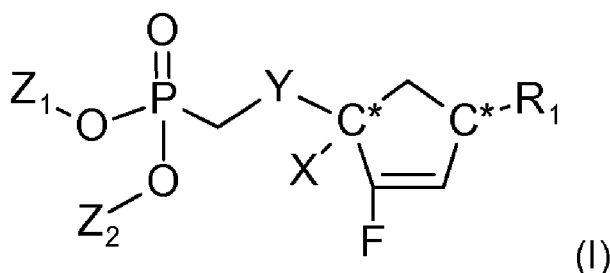
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : NUCLEOTIDE DERIVATIVES AND USES OF SAME

(54) Titre : DÉRIVÉS DE NUCLÉOTIDES ET LEURS UTILISATIONS



(57) Abstract : The invention concerns a compound of the following general formula I: (I), in which: - R₁ represents a heterocycle comprising at least one nitrogen atom, - X represents a hydrogen atom, a vinyl group, an ethynyl group, an -N₃ azide group, a -CF₃ group, a -CN cyano group, a -CH₂OH methyl alcohol group, a -CH₂F monofluoro methyl group, a -CH₂N₃ methylazide group or a methyl group, or an -OH, - Y represents an oxygen atom, and - Z₁ and Z₂ represent, independently of each other, a hydrogen atom, a phosphate group, a pyrophosphate group, or a temporary protective group for the phosphate or phosphonate function.

(57) Abrégé : L'invention concerne un composé de formule général I suivante: (I), où: - R₁ représente un hétérocycle comprenant au moins un atome d'azote, - X représente un atome d'hydrogène, un groupe vinyle, un groupe éthynyle, un groupe azide -N₃, un groupe -CF₃, un groupe cyano -CN, un groupe méthylalcool -CH₂OH, un groupe monofluorométhyle -CH₂F, un groupe méthylazide -CH₂N₃ ou un groupe méthyle, ou un -OH, - Y représente un atome d'oxygène, et -Z₁ et Z₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe phosphate, un groupe pyrophosphate, ou un- groupement protecteur temporaire de la fonction phosphate ou phosphonate.



WO 2017/109388 A1

Dérivés de nucléotides et leurs utilisations

La présente invention concerne des dérivés de nucléotides et leurs utilisations, notamment en tant que médicaments.

Les analogues de nucléosides et de nucléotides constituent une famille
5 prépondérante d'agents antiviraux. Parmi les médicaments approuvés par la FDA dans le traitement du SIDA, sept sont des analogues de nucléosides, un est un analogue de nucléotide caractérisé par une liaison carbone-phosphore (phosphonate). L'ensemble de ces composés est usuellement dénommé : inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléosidiques (nucléotidiques) [N(t)RTIs].

10 Leur mécanisme d'action implique leur métabolisation intracellulaire, par différentes enzymes, en leurs formes triphosphorylées pour les analogues de nucléosides ou diphosphorylées pour les analogues de nucléotides. Ces métabolites phosphorylés interagissent alors avec la prolifération virale en tant qu'inhibiteurs compétitifs et/ou substrats alternatifs de la polymérase virale (transcriptase inverse), leur incorporation
15 conduisant à l'arrêt de la biosynthèse de l'acide nucléique viral en cours de croissance.

L'utilisation d'une polythérapie dans le traitement du SIDA a permis de réduire de façon significative la mortalité et la morbidité des patients infectés par le VIH. Les traitements initiaux recommandés incluent au moins deux médicaments connus pour appartenir à la classe des inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse.
20 Cependant, la plupart des composés utilisés dans le traitement du SIDA posent des problèmes de toxicité. De plus, leur utilisation thérapeutique conduit à l'émergence de souches virales résistantes

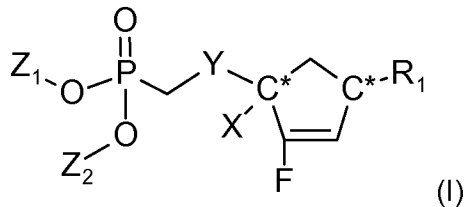
On connaît de l'état de la technique de nombreux analogues de nucléosides et de nucléotides. On peut citer notamment la demande US2007/0225249 qui divulgue des
25 composés R-2'-fluoronucléosides phosphonates qui sont utilisés dans le cadre de traitement d'infections virales telles que les infections par le VIH, les virus des hépatites B et C, ou dans le cadre d'une prolifération anormale des cellules.

. Toutefois, au vu des résistances développées par les différents virus, il existe encore une nécessité de fournir de nouveaux composés antirétroviraux.

30 L'invention se propose de pallier ces inconvénients. On recherche une efficacité accrue du traitement permettant d'améliorer la longévité et la qualité de vie des patients.

L'un des buts de l'invention est de proposer de nouveaux composés qui sont efficaces pour traiter des infections virales, et dont l'efficacité est améliorée, en limitant
35 les effets secondaires.

Aussi, l'invention concerne un composé de formule I suivante :



Ou un sel de celui-ci,

ou une pro-drogue de celui-ci,

où C* représente un carbone asymétrique, et

5 où indépendamment les uns des autres :

- R₁ représente une purine ou une pyrimidine, ou plus généralement un hétérocycle azoté,

- Y représente un atome d'oxygène,

10 - X représente un atome d'hydrogène, un groupe vinyle, un groupe éthyne, un groupe -CF₃, un groupe -CH₂OH, un groupe monofluorométhyle -CH₂F, un groupe méthylazide -CH₂N₃, un groupe méthyle, et

- Z₁ et Z₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe phosphate, un groupe pyrophosphate, ou un groupement protecteur temporaire de la fonction phosphate ou phosphonate (par exemple POM, POC ou SATE).

15 L'invention repose sur la constatation surprenante faite par les inventeurs que des dérivés de nucléotides, des 3' fluoronucléotides, sont efficaces pour le traitement des infections virales.

Les composés de l'invention sont des analogues de nucléotides, ou encore dénommés analogues phosphonylés. Ils se caractérisent notamment par la présence
20 d'une liaison carbone-phosphore (phosphonate). Cette liaison confère une stabilité chimique et enzymatique vis-vis d'hydrolases cellulaires. Les composés de l'invention présentent une activité sur un large spectre de virus. Le mode d'action de ces composés implique une métabolisation intracellulaire en leurs formes diphosphorylées. Ces métabolites interfèrent alors avec la prolifération du virus en jouant un rôle
25 d'inhibiteurs compétitifs et/ou de substrats alternatifs de la polymérase virale. Leur incorporation se traduit par un arrêt de la chaîne d'acide nucléique en cours d'élongation (effet terminateur de chaîne).

La nature anionique d'analogues phosphonylés à pH physiologique peut constituer une limitation à leur utilisation thérapeutique. En conséquence, la fonction phosphonate
30 peut être temporairement masquée par divers groupements. Ces derniers sont bien connus de l'homme de l'art. Les prodrogues qui en résultent sont susceptibles d'être hydrolysées, par des processus chimiques ou enzymatiques, pour régénérer l'analogue phosphonylé. Dans l'invention, les groupements protecteurs de la fonction phosphate

ou phosphonate considérés sont par exemple des groupements acyloxyalkyles esters comme le groupement POM (pivaloyloxyméthyle), POC (isopropoxyloxycarbonyloxyméthyle), SATE (S-acyl-2-thioéthyle), monoester à chaîne lipidique, phosphoroamidate monoester, phosphorobisamidate. Leur utilisation pour masquer temporairement la fonction phosphonate des analogues nucléotidiques décrits dans l'invention conduit à des prodrogues nucléotidiques (également dénommées pronucléotides).

Dans l'invention on entend par purine une molécule azotée hétérocyclique constituée d'un cycle pyrimidine fusionné à un cycle imidazole. Dans l'invention on entend par hétérocycle azoté une chaîne carbonée, cyclique, comportant un ou plusieurs atomes d'azote. Comme hétérocycle azoté, on peut citer par exemple une purine ou imidazo[4,5-d]pyrimidine, une pyrimidine ou 1,3-diazine. Les purines utilisées dans l'invention sont notamment l'adénine, la guanine ainsi que leurs dérivés. Les pyrimidines utilisées dans l'invention sont la cytosine, la thymine et l'uracile ainsi que leurs dérivés. En particulier, les purines utilisées dans l'invention sont l'adénine et la guanine.

Dans l'invention on entend par pyrimidine un composé azoté hétérocyclique aromatique ($C_4H_4N_2$) comportant deux atomes d'azote. En particulier, les pyrimidines utilisées dans l'invention sont la cytosine, la thymine et l'uracile.

Tous les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, et notamment des sels pharmaceutiquement acceptables, bien connus de l'homme du métier, et notamment des sels de sodium, d'ammonium, de calcium, de magnésium, de potassium, d'acétate, de carbonate, de citrate, de chlore, de sulphate, des sels amino chlorhydrate salts, de borhydrate, de dihydrogenophosphate salts, de succinate, de tartrate, de lactate, de mandelate, de méthane sulfonate (mésylate) or de *p*-toluène sulfonate (tosylate). Cette liste n'est pas limitative, et l'homme du métier saura choisir le sel de composé de l'invention le plus approprié à l'utilisation recherchée, selon le pH utilisé.

Il est particulièrement avantageux lorsque l'un des Z1 ou Z2 est un pyrophosphate que l'autre soit un hydrogène. Cela signifie que si Z1 est un pyrophosphate, Z2 est H et si Z2 est un pyrophosphate, Z1 est H.

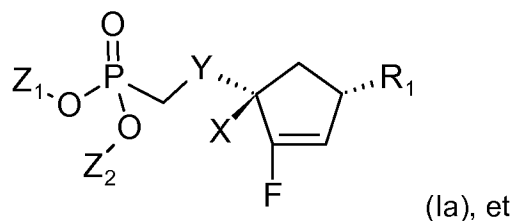
Le composé de formule I comporte deux carbones asymétriques C^* , les carbones 1' et 4' du cyclopentène, le carbone 1' étant celui relié au groupe R1 et le carbone 3' celui relié à l'atome de fluor.

D'une manière générale, si une molécule comporte n atomes de carbone asymétriques (C^*), deux dispositions différentes des substituants sont possibles par C^* . Pour n C^* , elle comportera au plus 2^n stéréoisomères. Ceux si comportent des

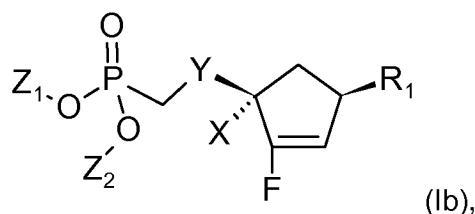
molécules images 2 à 2, qui constitueront 2^{n-1} couples d'énantiomères.

Avantageusement, l'invention concerne un composé susmentionné, choisi parmi

- les composés de formule la suivante :



5 - les composés de formule lb suivante :

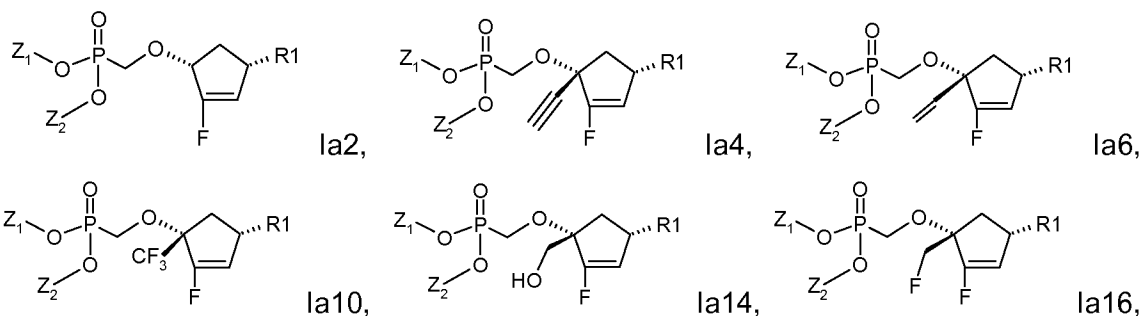


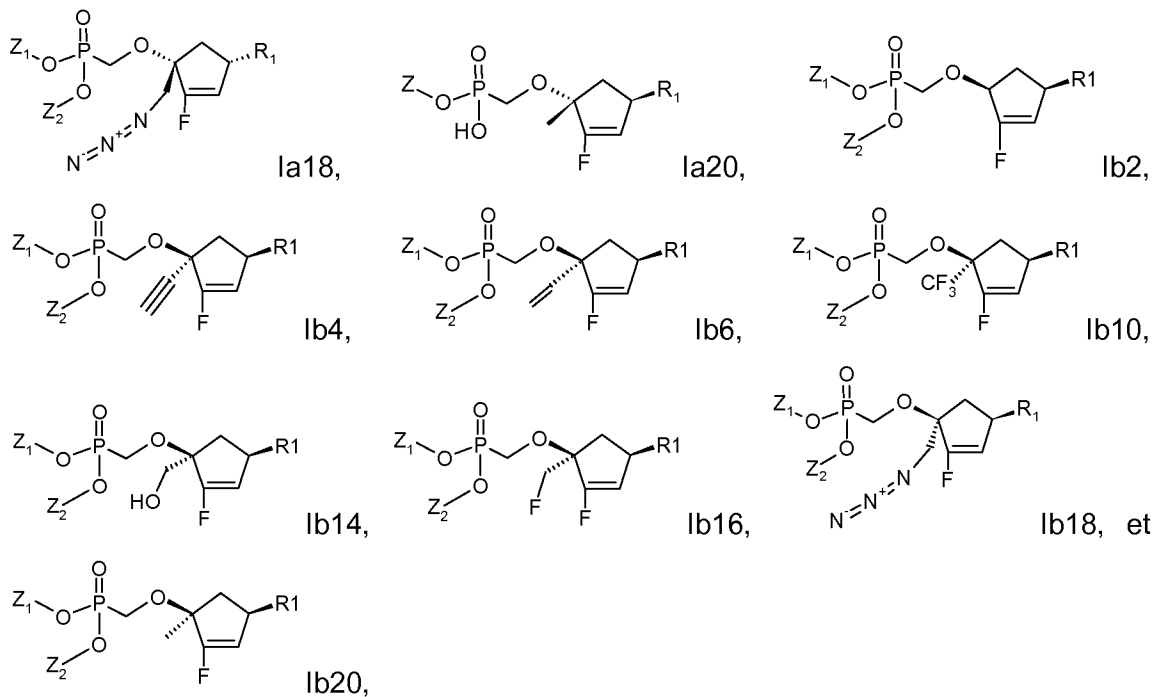
où R1, X, Y, Z1 et Z2 sont tels que définis précédemment.

Dans l'invention, les composés pour lesquels l'hétérocycle azoté en position R1 et le substituant phosphonylé présentent une configuration cis en dessous par rapport au plan moyen formé par le cyclopentène sont avantageux car ils sont structuellement apparentés mais différent des dérivés de nucléotides et de nucléosides, naturels et synthétiques, connus de l'état de la technique.

Dans l'invention, les composés la ou lb peuvent être séparés, purifiés et utilisés indifféremment. Les composés la sont très avantageux car ils sont structuellement proches mais différent des dérivés de nucléotides et de nucléosides connus de l'état de la technique, et des nucléotides naturels. Aussi, pourront-ils être utilisés par la machinerie cellulaire lors de la réplication de l'ADN ou la transcription (synthèse d'ARN), ou encore la transcription inverse (synthèse d'ADN à partir d'ARN).

Dans un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne un composé susmentionné, ledit composé étant choisi par les composés suivants :



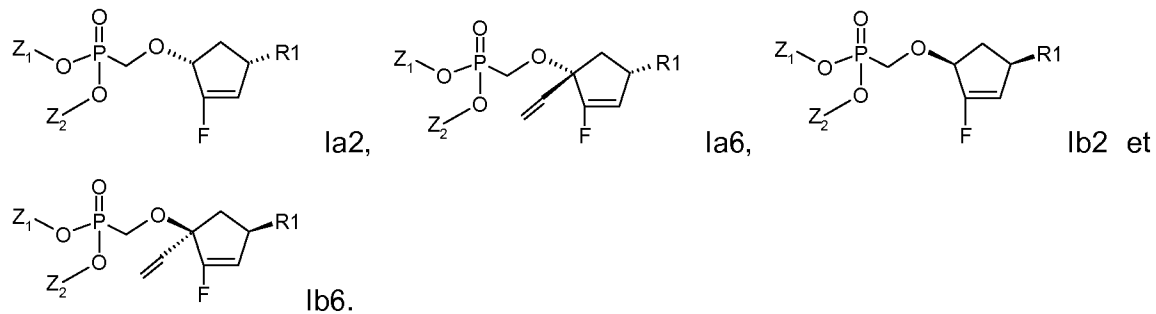


5

ou des sels de ceux-ci, tels que définis ci-dessus,

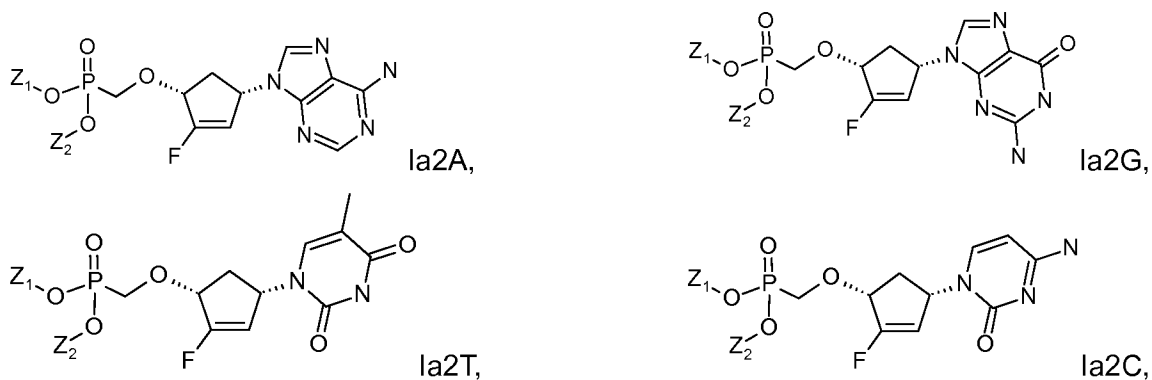
où R₁, Z₁ et Z₂ sont tels que définis ci-dessus.

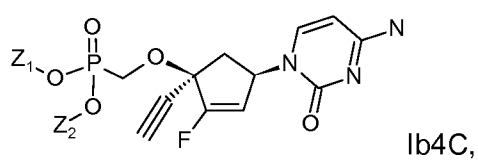
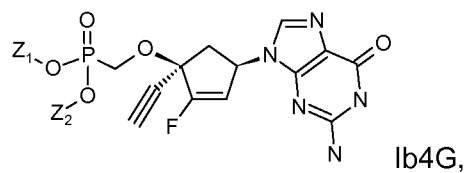
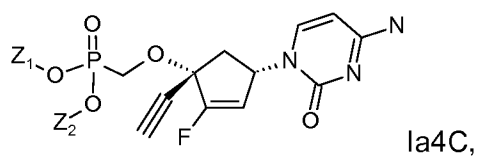
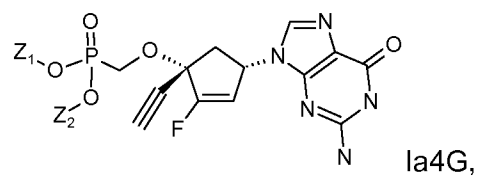
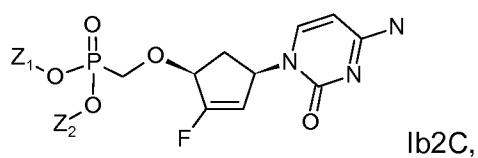
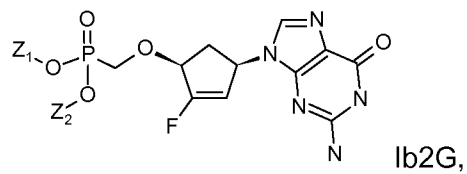
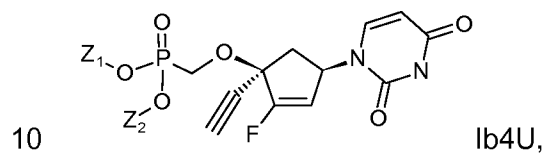
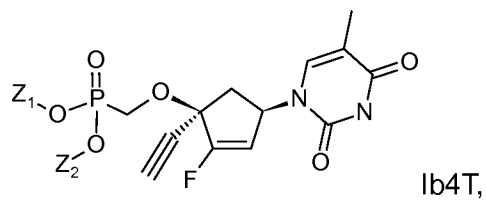
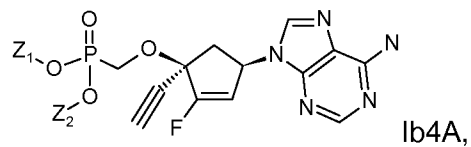
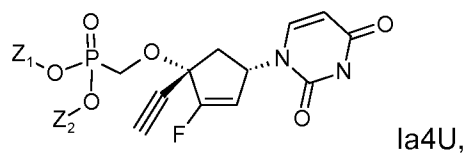
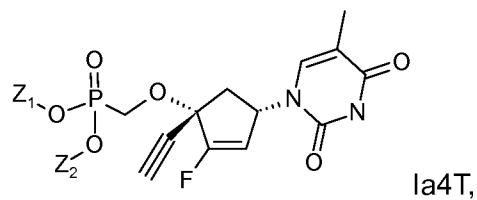
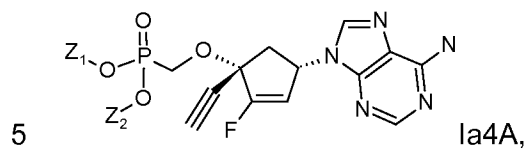
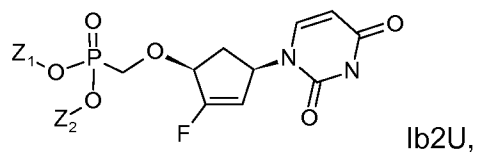
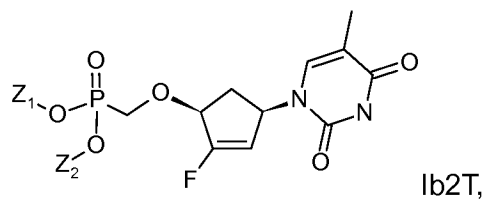
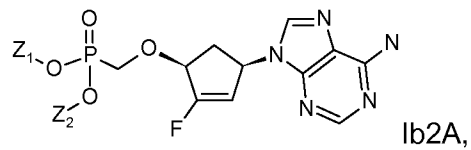
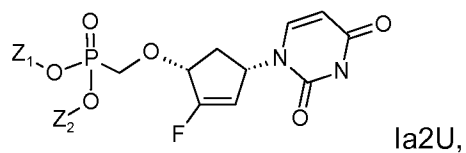
De manière avantageuse l'invention concerne un composé choisi parmi les suivants :

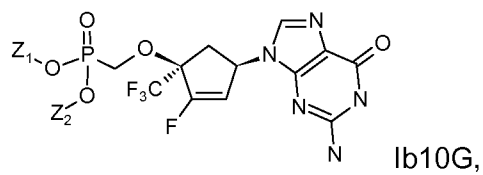
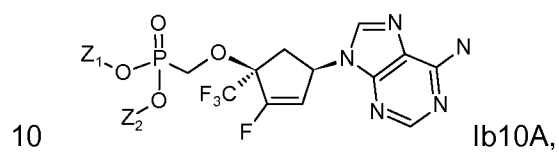
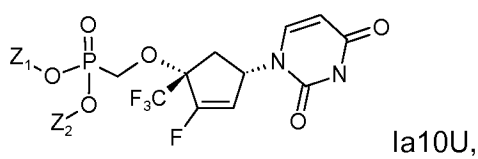
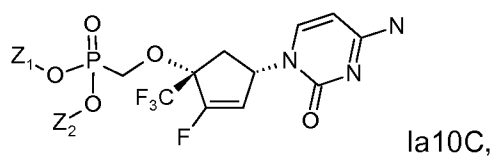
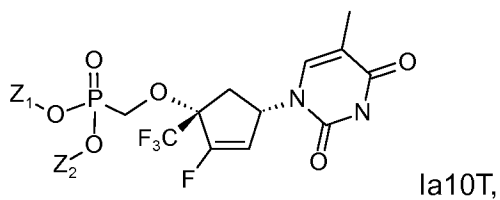
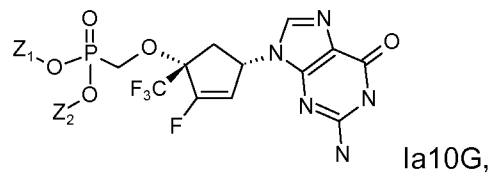
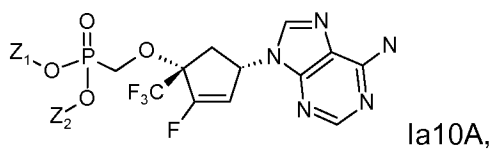
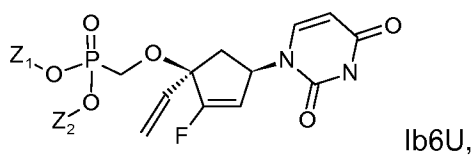
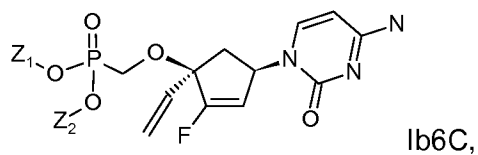
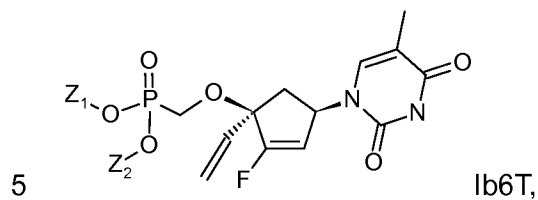
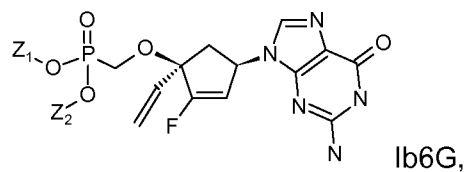
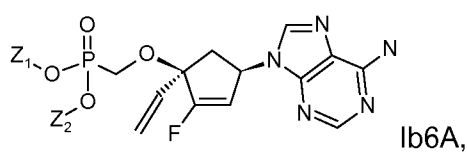
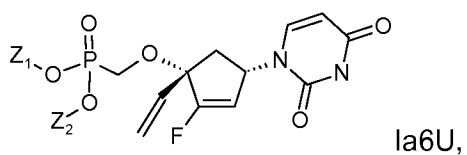
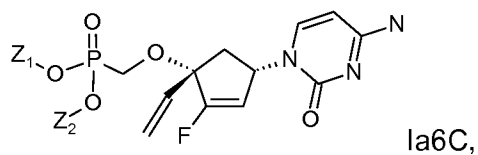
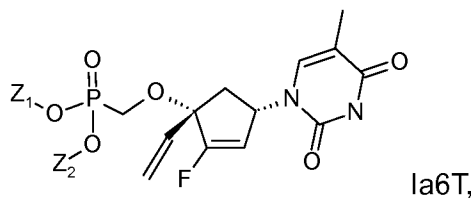
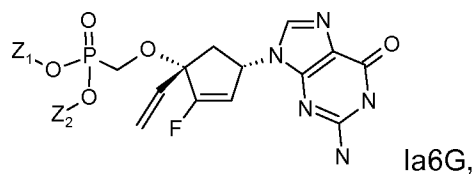
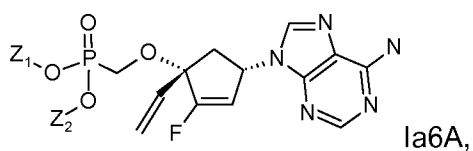


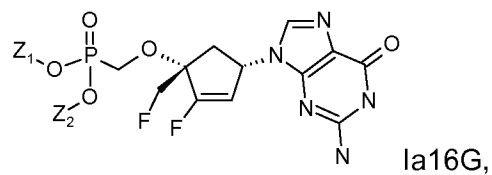
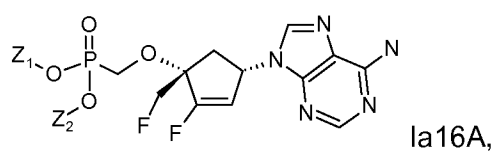
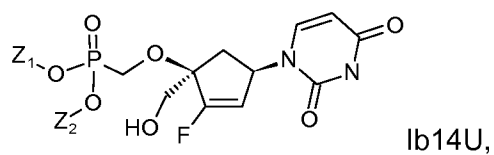
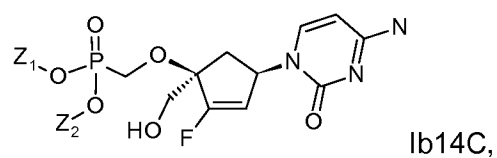
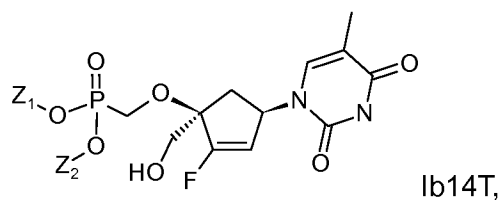
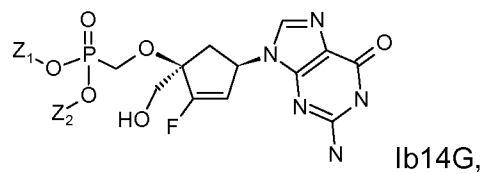
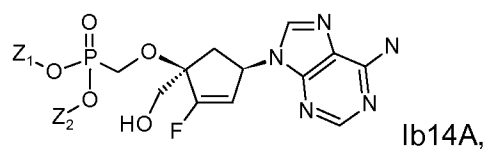
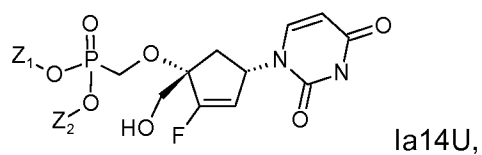
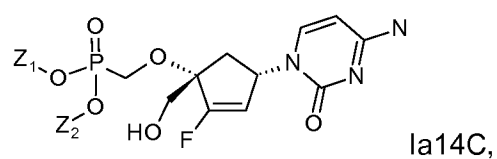
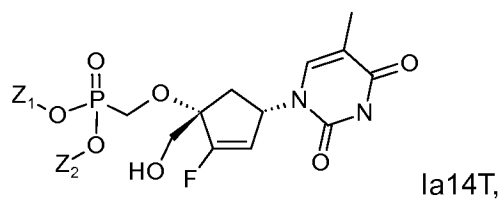
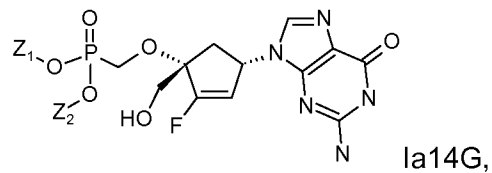
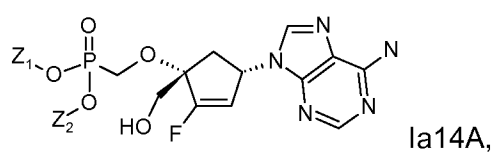
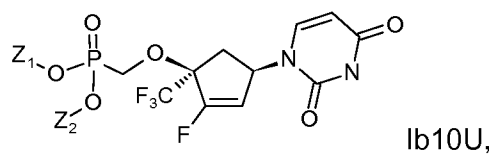
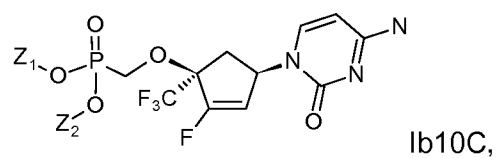
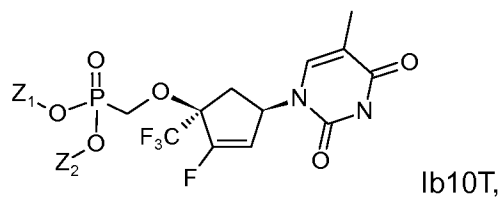
10

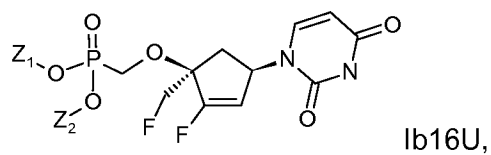
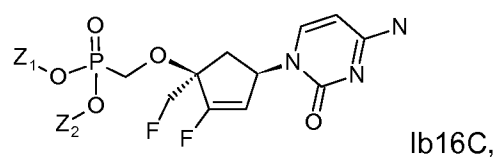
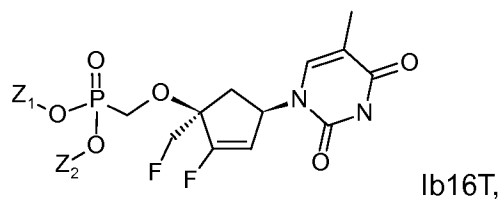
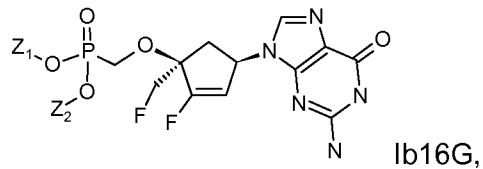
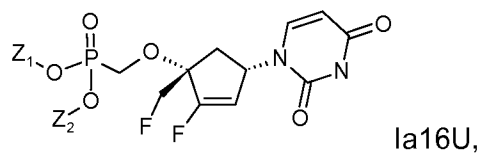
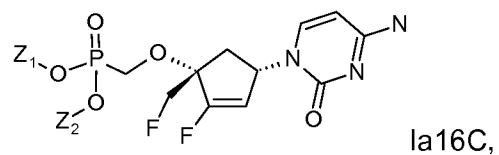
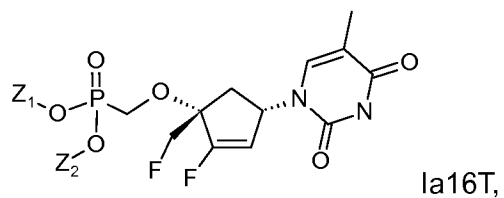
Dans un autre mode de réalisation avantageux, l'invention concerne un composé tel que défini précédemment, ledit composé étant choisi parmi les composés suivants :



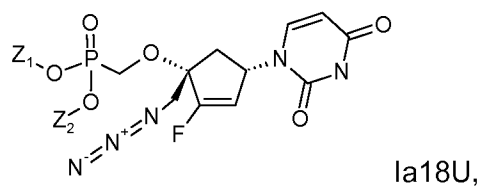
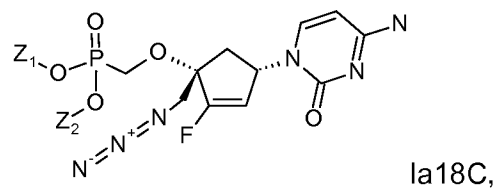
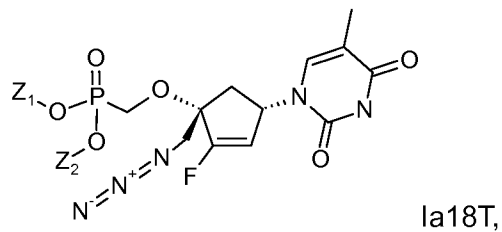
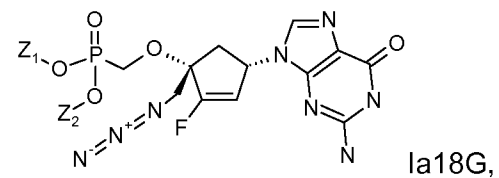
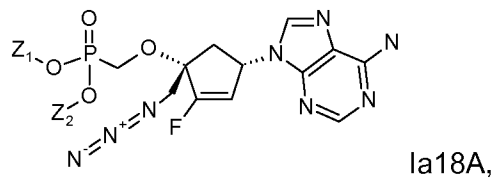
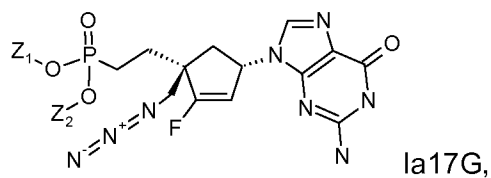
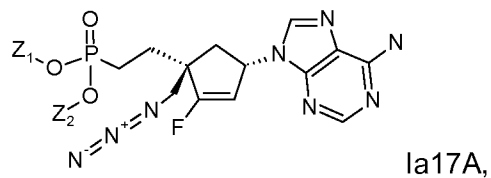


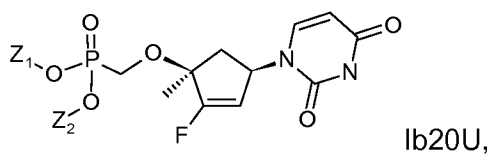
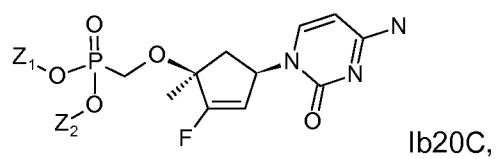
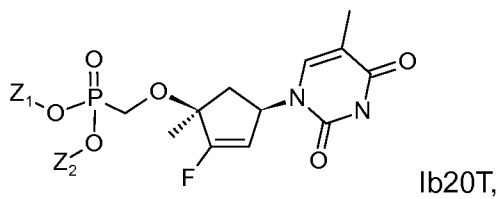
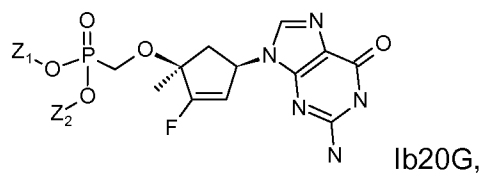
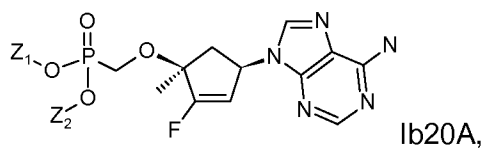
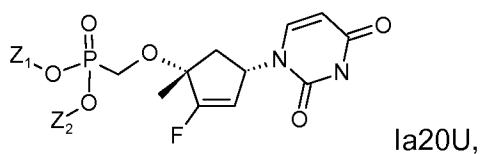
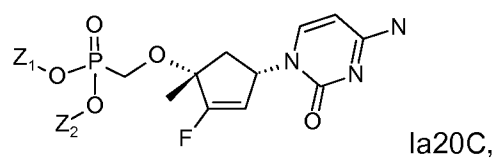
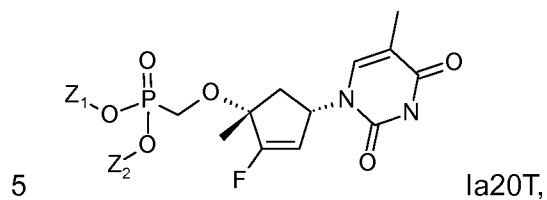
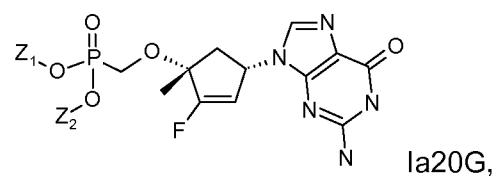
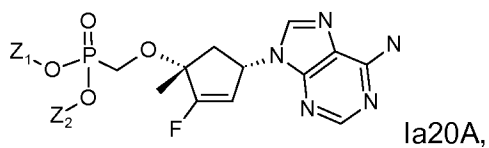
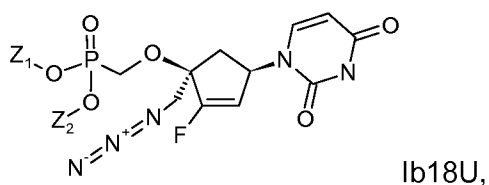
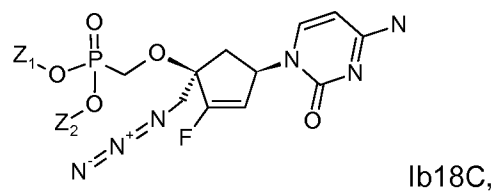
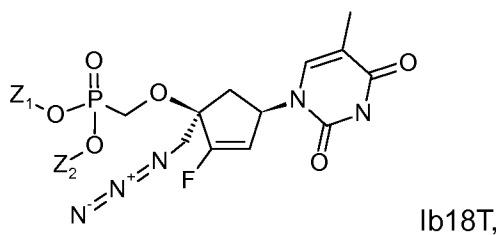
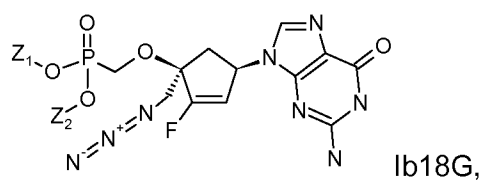
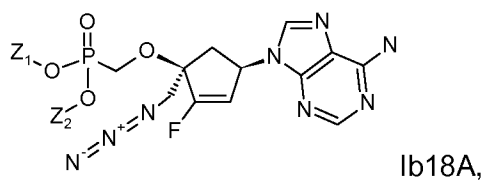






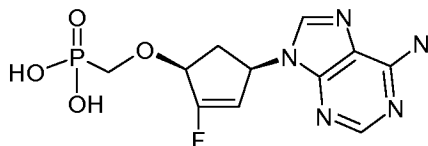
5



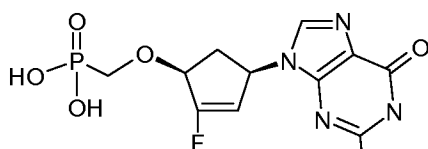


Dans encore un autre mode de réalisation, l'invention concerne un composé susmentionné, ledit composé étant choisi parmi les composés suivants, ou un sel tel que défini ci-dessus de ceux-ci :

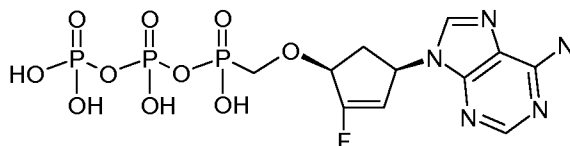
5



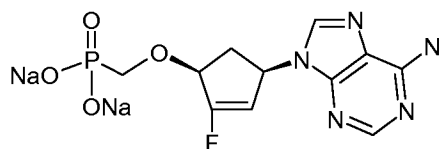
- le composé , ou les formes mono ou disodique de celui-ci,



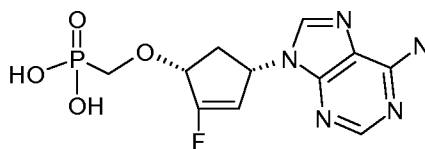
- le composé , ou les formes mono ou disodique de celui-ci



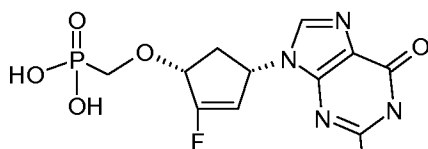
10 - le composé , ou les formes mono ou disodique de celui-ci



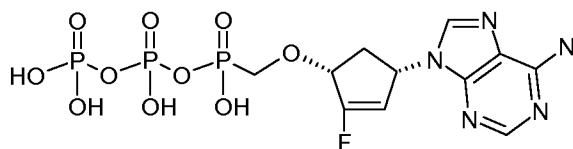
- le composé ,



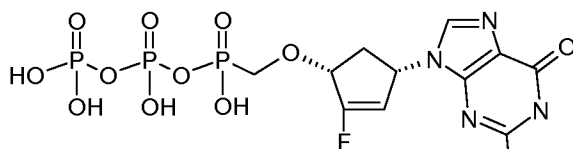
- le composé ou les formes mono ou disodique de celui-ci



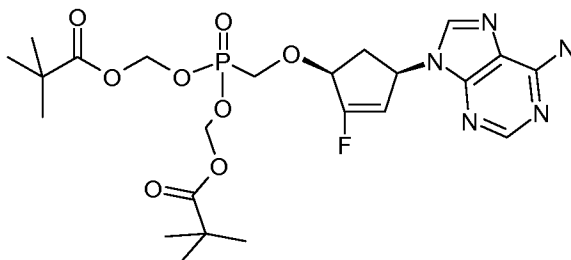
15 - le composé , ou les formes mono ou disodique de celui-ci



- le composé , ou les formes mono, di, tri ou tétrasodique de celui-ci,

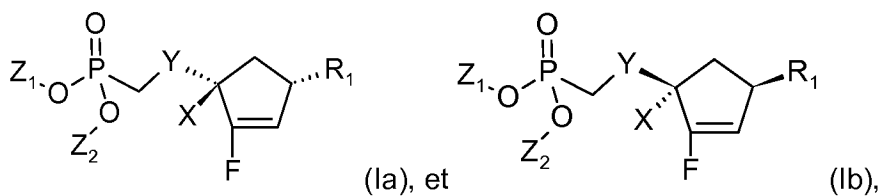


- le composé , ou les formes mono ou disodique de celui-ci, ou



- le composé .

- 5 L'invention concerne en outre un racémate comprenant, essentiellement constitué ou constitué d'un mélange des composés de formule la et lb suivantes



ou d'un sel de ceux-ci,

ou une prodrogue de ceux-ci

- 10 où indépendamment les uns des autres :

- R1 représente une purine ou une pyrimidine,

- Y représente un atome d'oxygène,

- X représente un atome d'hydrogène, un groupe vinyle, un groupe éthyne, un groupe -CF₃, un groupe méthylalcool -CH₂OH, un groupe monofluorométhyle -CH₂F,

- 15 un groupe methylazide -CH₂N₃ ou un groupe méthyle, ou un -OH, de sorte que si X=-OH, Y est un -CH₂- et

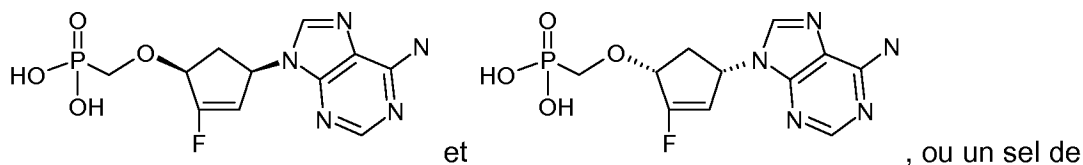
- Z₁ et Z₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe phosphate, un groupe pyrophosphate, ou un groupement protecteur temporaire de la fonction phosphate ou phosphonate, comme le groupement POM (pivaloyloxyméthyle), POC (isopropylloxycarbonyloxyméthyle), SATE (S-acyl-2-thioéthyle), monoester à chaîne lipidique, phosphoroamidate monoester, phosphorobisamidate.

Il est précisé que sans autre carbone asymétrique présent dans l'hétérocycle R1 et/ou le substituant X, le mélange des stéréoisomères la et lb est un racémate. Il est
25 rappelé dans l'invention qu'un racémique ou racémate est un mélange en proportions égales d'énantiomères. Les mélanges de l'invention sont constitués d'un mélange

équimolaire des stéréoisomères de formule Ia et Ib ci-dessus représentées

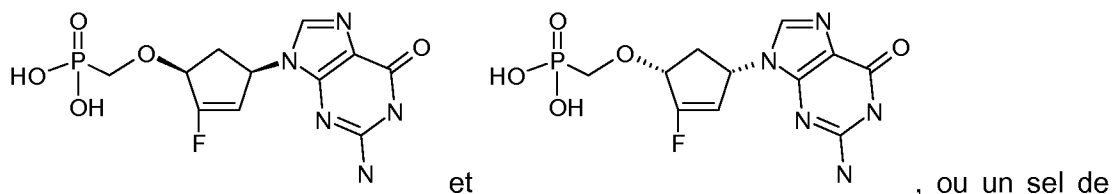
Avantageusement, le racémate susmentionné est choisi les racémates suivants :

- un mélange des composés énantiomères de formules suivantes :



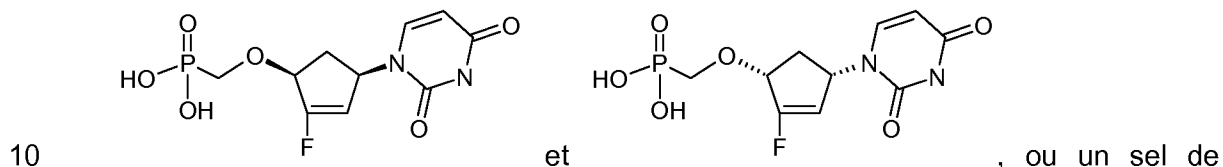
5 ceux-ci, notamment un sel mono ou disodique,

- un mélange des composés énantiomères de formules suivantes :



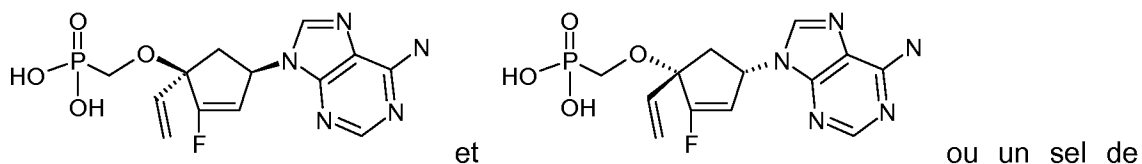
ceux-ci, notamment un sel mono ou disodique,

- un mélange des composés énantiomères de formules suivantes :



ceux-ci, notamment un sel mono ou disodique, et

- un mélange des composés énantiomères de formules suivantes :



ceux-ci, notamment un sel mono ou disodique.

15 La liste des racémates couverts par l'invention est la suivante :

racémate I2	Ia2 + Ib2 (où R1, Z1 et Z2 sont tels que définis ci-dessus)
racémate I4	Ia4 + Ib4 (où R1, Z1 et Z2 sont tels que définis ci-dessus)
racémate I6	Ia6 + Ib6 (où R1, Z1 et Z2 sont tels que définis ci-dessus)
racémate I10	Ia10 + Ib10 (où R1, Z1 et Z2 sont tels que définis ci-dessus)
racémate I14	Ia14 + Ib14 (où R1, Z1 et Z2 sont tels que définis ci-dessus)
racémate I16	Ia16 + Ib16 (où R1, Z1 et Z2 sont tels que définis ci-dessus)
racémate I18	Ia18 + Ib18 (où R1, Z1 et Z2 sont tels que définis ci-dessus)
racémate I20	Ia20 + Ib20 (où R1, Z1 et Z2 sont tels que définis ci-dessus)

L'invention concerne en outre une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé tel que défini ci-dessus, ou au moins un racémate tel que défini ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Dans l'invention, un « véhicule pharmaceutiquement acceptable » est un matériel ou un composé non toxique qui est compatible avec un système biologique tel qu'une cellule, une culture cellulaire, un tissu ou un organisme en entier.

Une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé selon
5 l'invention et/ou au moins un racémate selon l'invention se présente indifféremment sous une forme solide (particules sèches) ou sous une forme liquide. Sous la forme liquide, on préférera une composition pharmaceutique sous la forme d'une suspension aqueuse ou d'une suspension non aqueuse, ou encore sous la forme d'une émulsion eau-dans-huile ou huile-dans-eau.

10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, topique, parentérale, nasale, intraveineuse, percutanée (transcutanée), sous-cutanée, rectale, perlinguale ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les
15 gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, selon la voie d'administration, et selon le type d'infection virale, l'état de progression de l'infection et les symptômes développés par le patient. La posologie peut également varier selon le type du ou des traitement(s) antiviral associé(s).

20 De manière générale, on utilise la composition telle que définie dans la présente invention dans laquelle ledit au moins un composé et/ou au moins un racémate est dans des quantités allant de préférence de 0,001 mg/kg de poids corporel du patient ou d'un animal, à 1 g/kg de poids corporel du patient ou de l'animal par 24 heures, en une ou plusieurs prises. De préférence, ladite quantité est au moins égale à 0,01 mg/kg,
25 mieux 0,05 mg/kg. De préférence, ladite quantité est au plus égale à 500 mg/kg, mieux 100 mg/kg. Pour une administration par voie orale, une composition pharmaceutique selon l'invention peut de présenter sous la forme de comprimés, de gélules, de capsules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de suspensions de microsphères ou de nanosphères, de
30 suspensions de vésicules lipidiques ou de vésicules à base de divers polymères.

Pour une administration orale, une composition pharmaceutique selon l'invention peut se présenter sous la forme de comprimés qui peuvent être fabriqués à partir de compositions solides comprenant au moins un composé selon l'invention, et/ou un racémate selon l'invention, en combinaison avec divers excipients tels que la cellulose
35 microcristalline, le citrate de sodium, le carbonate de calcium, le phosphate dicalcique, ou la glycine. On peut utiliser divers agents désintégrants tels que l'amidon (de maïs, de pommes de terre, de tapioca, etc.), de l'acide alginique ou encore un silicate. On

peut utiliser des agents liants tels que la polyvinylpyrrolidone, le saccharose, la gélatine, ou encore l'acacia. On peut utiliser des agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, le lauryl sulfate de sodium, ou encore le talc. De telles compositions solides, sous forme d'une poudre, peuvent être utilisées pour la fabrication de capsules
5 de gélatine. Pour des compositions solides, on peut aussi utiliser du lactose ou encore un polyéthylène glycol de haut poids moléculaire.

Pour fabriquer des compositions liquides pour administration orale, un composé selon l'invention, et/ou un racémate selon l'invention, peut être combiné avec divers agents édulcorants, agents d'arôme, agents colorants, éventuellement avec également
10 des agents émulsifiants ou des agents de suspension, en combinaison avec des agents diluants tels que l'eau, l'éthanol, un propylène glycol, de la glycérine ou toute combinaison de ces agents excipients.

Pour une administration par voie parentérale, une composition pharmaceutique selon l'invention peut se présenter sous la forme de solutions ou de suspensions pour
15 perfusion ou injection.

Pour une administration par voie parentérale, on peut utiliser en particulier des solutions huileuses ou aqueuses ou encore des suspensions, des émulsions, ou des implants y compris des suppositoires. Par exemple, un composé selon l'invention, et/ou un racémate selon l'invention, peut être dispersé dans un véhicule liquide tel qu'un
20 liquide salin physiologique ou encore une solution saline contenant 5% en poids de dextrose, qui sont classiquement utilisées pour la préparation de formulations pharmaceutiques injectables.

Pour une administration par voie entérale, on peut utiliser des compositions à libération contrôlée, par exemple des compositions dans lesquelles un composé selon
25 l'invention, et/ou un racémate selon l'invention, est protégé du milieu extérieur par une pluralité de couches de revêtement qui se dégradent de manière différente, par exemple au contact d'un milieu neutre ou basique (couches de revêtement gastro-résistantes) ou au contact d'un milieu aqueux (couches de revêtement comprenant des polymères solubles ou qui se dégradent dans l'eau). La composition pharmaceutique
30 de la présente invention peut être utilisée pour une administration parentérale, topique ou locale et de manière prophylactique et/ou thérapeutique. Ainsi ledit au moins un composé selon l'invention, et/ou au moins un racémate selon l'invention, est préparé sous une forme adaptée au type d'administration choisi, par exemple sous forme liquide ou sous forme lyophilisée.

35 Les compositions pharmaceutiques comprenant un composé un composé selon l'invention, et/ou un racémate selon l'invention, peuvent contenir un excipient et/ou un véhicule pharmaceutiquement acceptable, liquide ou solide, par exemple aqueux. De

nombreux excipients et/ou véhicules pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés, par exemple des solvants ou diluants ; l'eau, le cas échéant en mélange avec du propylène glycol ou du polyéthylène glycol, l'eau tamponnée, une solution saline, une solution de glycine et ses dérivés, une solution non aqueuse comprenant
5 notamment des solvants tels que l'éthanol, la N-méthylpyrrolidone, le diméthylacétamide (DMA), le diméthylsulfoxyde (DMSO) et/ou le diméthyl formamide (DMF), ainsi que des agents nécessaires pour reproduire les conditions physiologiques comme par exemple des agents tampons et ajusteurs de pH, des surfactants comme le Solutol® HS15, le Tween® 80, l'acétate de sodium, le lactate de sodium, le chlorure de sodium, le chlorure de potassium, le chlorure de calcium, ou un véhicule tel que le
10 Cremophor EL®, cette liste n'étant pas limitative. De plus, la composition pharmaceutique peut être stérilisée par des techniques de stérilisation bien connues de l'homme du métier. On préfère utiliser au moins un solvant organique et au moins un surfactant pour solubiliser ledit au moins un composé selon l'invention, et/ou au moins
15 un racémate selon l'invention, de préférence un mélange d'éthanol, de diméthylacétamide et d'au moins un surfactant.

En tant que véhicules, adjuvants ou excipients inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables, on peut aussi citer à titre indicatif et non limitatif les agents solubilisants autres que les solvants, les conservateurs, les agents mouillants,
20 les émulsifiants, les agents dispersants, les liants, les agents gonflants, les agents désintégrants, les agents d'encapsulation, les retardants, les lubrifiants, les absorbants, les agents de suspension, les colorants, les arômes, les stabilisants, les agents épaississants etc. De tels composés sont par exemple le carbonate de magnésium, le stéarate de magnésium, le talc, le lactose, la pectine, la dextrine, l'amidon, la gélatine,
25 des matériaux cellulosiques, du beurre de cacao, etc.

De manière générale, une composition pharmaceutique selon l'invention comprend de 0,01 % à 99% en poids, et avantageusement de 1 % à 90% en poids, d'au moins un composé selon l'invention, et/ou au moins un racémate selon l'invention, par rapport au poids total de ladite composition. La dose de composé selon l'invention, et/ou de
30 racémate selon l'invention, administrée quotidiennement varie généralement de 0,5 à 50 mg/kg, de préférence de 1 à 20 mg/kg. De manière générale, une composition pharmaceutique selon l'invention comprend de 1 % à 99,99% en poids, et avantageusement de 10% à 99% en poids, d'un excipient et/ou véhicule (ou diluant) ou d'une combinaison d'excipients et/ou véhicules pharmaceutiquement acceptables.
35 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues.

On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières premières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

- 5 On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une composition pharmaceutique sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du
10 goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs de goût.

- 15 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

De manière générale, pour fabriquer une composition pharmaceutique conforme à l'invention, l'homme du métier peut avantageusement se référer à l'édition de la Pharmacopée Européenne, par exemple à la 5^{ème} édition de la Pharmacopée
20 Européenne publiée en janvier 2005, ou bien encore à la 6^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne, disponible au public en juin 2007.

Des techniques de préparation de compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être aisément retrouvées par l'homme du métier, par exemple dans l'ouvrage Remington's Pharmaceutical Sciences, Mid. Publishing Co, Easton, PA, USA.

- 25 Des véhicules et des excipients (ou adjuvants) physiologiquement acceptables sont aussi décrits dans l'ouvrage intitulé "Handbook of Pharmaceutical Excipients," Seconde édition, American Pharmaceutical Association, 1994.

Pour formuler une composition pharmaceutique selon l'invention, l'homme du métier pourra avantageusement se référer à la dernière édition de la Pharmacopée
30 Européenne ou de la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique (U.S. Pharmacopeia, notamment l'édition USP 30- NF 25).

Avantageusement, une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus est adaptée pour une administration orale, parentérale ou intraveineuse.

- Lorsque la composition pharmaceutique selon l'invention comprend au moins un
35 excipient pharmaceutiquement ou physiologiquement acceptable, il s'agit en particulier d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie orale ou d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie parentérale.

L'invention concerne en outre une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé tel que défini ci-dessus, et/ou au moins un racémate tel que défini ci-dessus, pour son utilisation en tant que médicament.

5 L'invention concerne par ailleurs une composition comprenant au moins un composé tel que défini ci-dessus, et/ou au moins un racémate tel que défini ci-dessus, pour son utilisation dans le cadre du traitement d'infections virales, notamment des infections rétrovirales, notamment pour le traitement et/ou la prévention d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

10 On peut ainsi concevoir une méthode du traitement et/ou de prévention d'infections virales, notamment d'infections rétrovirales, en particulier d'infection par le VIH, ladite méthode comprenant l'administration, à un individu dans le besoin, d'une dose efficace de composition comprenant au moins un composé tel que défini ci-dessus et/ou d'au moins un racémate tel que défini ci-dessus.

15 Aussi, on parlera de l'utilisation d'une composition comprenant au moins un composé tel que défini ci-dessus et/ou d'au moins un racémate tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention d'infections virales, notamment d'infections rétrovirales, en particulier d'infection par le VIH.

20 Par infection rétrovirale on entend dans l'invention l'infection par des rétrovirus exogènes, virus capables d'induire des cancers ou des maladies associées à un déficit immunitaire, ou encore une « réactivation » d'un rétrovirus endogène, cette réactivation pouvant induire des pathologies telles que des cancers, des maladies autoimmunes comme le psoriasis, ou des déficits du système immunitaire. Les infections virales couvertes par l'invention concerne notamment, chez l'homme :

- 25 - Les infections liées aux virus de l'hépatite, notamment les virus de l'hépatite B (HBV) ou de l'hépatite C (HCV),
- Les infections liées aux virus HTLV-1 ou 2, qui induisent une leucémie ou un lymphome des cellules T,
- Les infections liées aux virus de l'herpès 1 et 2,
- Les infections liées aux virus de la famille des Coronaviridae, dont les 30 Coronavirus, notamment le SARS-CoV responsable du SRAS,
- Les infections liées aux virus de la famille des Flaviviridae, dont le virus de la fièvre jaune, le virus du Nil occidental, et le virus de la dengue,
- Les infections liées aux virus de la famille des Picornaviridae, dont les poliovirus et les rhinovirus,
- 35 - Les infections liées aux virus de la famille des Togaviridae, dont le virus de la rubéole, le virus de la Ross River, le virus de Sindbis et le virus du Chikungunya, et

- Les infections liées au virus VIH-1 ou VIH-2, ou ses homologues chez le singe et le chat (SIV et FIV respectivement).

Aussi, dans un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne une composition pour son utilisation telle que définie ci-dessus, dans laquelle ladite infection virale est
5 une infection par les virus de l'hépatite B (HBV) ou de l'hépatite C (HCV), les virus HTLV-1 ou 2, les virus de l'herpès 1 et 2, les virus de la famille des Coronaviridae, dont les Coronavirus, notamment le SARS-CoV responsable du SRAS, les virus de la famille des Flaviviridae, dont le virus de la fièvre jaune, le virus du Nil occidental, et le virus de la dengue, les virus de la famille des Picornaviridae, dont les poliovirus et les rhinovirus
10 et les virus de la famille des Togaviridae, dont le virus de la rubéole, le virus de la Ross River, le virus de Sindbis et le virus du Chikungunya

Avantageusement, les infections virales sont celles liées aux virus VIH, Herpes, Dengue, Chikungunya. HBV, HCV et HTLV, ainsi que chacun des sous-groupes et isotypes desdits virus susmentionnés.

- 15 Bien entendu, l'invention n'est pas limitée au traitement des infections virales chez l'homme mais aussi chez les animaux, et notamment chez les mammifères.

Dans un mode de réalisation avantageux, l'invention concerne uniquement une composition comprenant au moins un composé tel que défini ci-dessus, et/ou au moins un racémate tel que défini ci-dessus, pour son utilisation dans le cadre du traitement
20 et/ou la prévention d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine, 1 ou 2.

Dans un autre mode de réalisation avantageux, l'invention concerne une composition comprenant au moins un composé tel que défini ci-dessus, et/ou au moins un racémate tel que défini ci-dessus, pour son utilisation dans le cadre du traitement et/ou la
25 prévention d'une infection virale chez un mammifère, notamment l'homme, le singe, le chat ou le chien, ladite infection virale n'étant pas une infection par le virus de l'immunodéficience humaine, 1 ou 2 .

Avantageusement, l'invention concerne une composition susmentionnée pour son utilisation susmentionnée, en association avec au moins un composé antirétroviral.

- 30 Dans le cas d'une infection rétrovirale, notamment par le VIH, qu'il s'agisse du VIH1 ou VIH2, il est possible d'associer la combinaison selon l'invention avec l'un au moins des anti rétroviraux suivants :

- un Inhibiteur nucléos(t)idique (INTI), tel que la zidovudine (Retrovir, ZDV), molécule également connue sous le nom AZT, la lamivudine (Epivir, 3TC), l'emtricitabine (Emtriva, FTC), la didanosine (Videx, ddi), la stavudine (Zerit, d4T), l'abacavir (Ziagen, ABC), la zalcitabine (Hivid, ddC), le tenofovir (TFV), le racivir, l'amdoxovir, l'apricitabine
35 ou l'elvucitabine,

- un Inhibiteur non nucléosidique (INNTI), tel que l'efavirenz (Sustiva, EFV),

également connue sous le nom Stocrin, la nevirapine (Viramune, NVP), l'étravirine (Intelence), la delavirdine (Rescriptor, DLV) ou la rilpivirine (Edurant, TMC-278)

- un analogue nucléotidique, tel que la fosalvudine,

- un inhibiteur de la protéase, tel que l'amprenavir (Agenerase, APV), le tipranavir (Aptivus, TPV), l'indinavir (Crixivan, IDV), le saquinavir (Invirase, SQV), le fosamprenavir (Telzir, FPV), également connue sous le nom Lexiva, le ritonavir (Norvir, RTV), le darunavir (Prezista, DRV), l'atazanavir (Reyataz, ATZ), le nelfinavir (Viracept, NFV) ou le Kaletra (lopinavir + ritonavir, LPV/r), association également connue sous le nom Aluvia,

- un inhibiteur de l'intégrase, tel que le raltégravir (Isentress, RGV), l'elvitégravir (EVG/r) ou le dolutégravir (DTG),

- un Inhibiteur de la fusion, tel que l'enfuvirtide (Fuzeon, ENF), également connue sous le nom T-20,

- un inhibiteur d'entrée de type antagoniste de CCR5, tel que le maraviroc (Celsentri), également connue sous le nom Selzentry, le vicriviroc ou le TNX-355 ou de type inhibiteur d'attachement, tel que le BMS-626529,

- un inhibiteur de maturation, tel que le BMS-955176 ou le GSK2838232

De manière avantageuse, la composition susmentionnée et ledit au moins un agent antirétroviral susmentionnés peuvent être administrés simultanément, de manière séparée ou étalée dans le temps.

Dans un autre aspect, l'invention concerne un composé de formule 5, 6, 7, 8 ou 9, comme décrit dans le schéma 1 ci-après. Ces composés sont des intermédiaires de synthèse des composés de formule I de l'invention.

L'invention concerne donc en outre l'utilisation des composés de formule 5, 6, 7, 8 ou 9, comme décrit dans le schéma 1 ci-après, pour la préparation d'un composé tel que défini ci-dessus.

L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples et des trois figures suivantes

Légende des figures :

La figure 1 représente des courbes montrant la quantité de β -galactosidase (en %) en fonction de la quantité de composé (en μ M). Le nom des composés est indiqué à côté de chaque courbe.

La figure 2 représente des courbes montrant la viabilité cellulaire (en %) en fonction de la quantité de produit (en μ M). Les différentes courbes sont quasiment inséparables quel que soit la concentration de composé utilisée.

La figure 3 représente des courbes montrant la quantité de β -galactosidase (en %) en fonction de la quantité de composé (en μ M). Le nom des composés est indiqué à côté de chaque courbe.

La figure 4 représente des résultats sur la résistance multidroque de transcriptases inverses de HIV-1. Ces données sont issues de test sur 12 clones de transcriptases inverses résistantes.

Exemples

- 5 Dans tous les exemples qui suivent, on entend par « température ambiante » une température de laboratoire qui varie de 17°C à 25°C voire allant jusqu'à 30°C.

Exemple 1 : Synthèse d'un composé selon l'invention, où R1 est une adénine

La synthèse est décrite dans les schémas réactionnels 1 à 3 ci-après. Le composé (±)-1 est synthétisé comme décrit dans Tetrahedron, 1997, 53, 1983-2004 et le
10 composé (±)-2 comme décrit dans Org. Lett., 2012, 14; 1644-1647.

1- Synthèse du (±)-Tert-butyl[(-4-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-3-iodo-2-cyclopenten-1-yl)oxy]dimethylsilane (3)

A une solution agitée de composé (±)-2 (4,01 g, 11,8 mmol) et d'imidazole dans du DMF anhydre (43 mL) à 0°C sous une atmosphère d'argon, a été ajouté par portions du
15 *tert*-butyldiphenylchlorosilane (TBDPSCI, 4,52 mL, 17,7 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 48 heures et versé dans une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (50 mL) et en DCM (50 mL), à 0°C. La phase aqueuse a été extraite avec du DCM et les extraits organiques combinés ont été lavés au NaHCO₃, de l'eau et de la saumure, puis séchés, filtrés et concentrés sous pression réduite. La
20 purification avec une colonne de chromatographie avec un gradient progressif de d'éther de pétrole/acétate d'éthyle (99/1) conduit au composé (±)-3 (6.745 g, 11,6 mmol, 98%) sous la forme d'une huile colorée.

Composé (±)-3 : rapport frontal (R_f) = 0.74 (20% d'acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,80-7,70 (m, 4H, ArH), 7,44-7,35 (m, 6H, ArH), 6,20 (t, J = 1,7 Hz, 1H, H2), 4,49 (t, J = 6,6 Hz, 1H, H4), 4,40-4,36 (m, 1H, H1), 2,18 (dt, J = 12,7, 7,0 Hz, 1H, H5a), 1,64 (dt, J = 12,7, 6,1 Hz, 1H, H5b), 1,12 (s, 9H, *t*-Bu), 0,85 (s, 9H, *t*-Bu), -0,01 (s, 3H, CH₃), -0,02 (s, 3H, CH₃).

30 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 144,3 (C3), 136,5 (2×CAr), 136,2 (2×CAr), 134,2 (Cq), 133,3 (Cq), 129,8 (CAr), 129,8 (CAr), 127,6 (4×CAr), 105,8 (C2), 79,2 (C1), 75,5 (C4), 44,4 (C5), 27,2 (3×CH₃), 25,9 (3×CH₃), 19,5 (Cq), 18,2 (Cq), -4,6 (CH₃), -4,6 (CH₃).

Spectrométrie de masse (MS) (ESI>0): *m/z* = 579.2 [M+H]⁺.

2- Synthèse du (±)-Tert-butyl[(-4-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-3-fluoro-2-cyclopenten-1-yl)oxy]dimethylsilane 4

A une solution agitée de composé (±)-3 (5,05 g, 8,7 mmol) et de *N*-fluorobenzenesulfonimide (NFSI, 4.40 g, 13.9 mmol) dans du THF anhydre (60 mL) à -

78°C sous atmosphère d'argon, a été ajouté goutte à goutte du *n*-BuLi (2.5 M dans de l'héxane, 14 mL, 35,0 mmol).

Après agitation à -78°C pendant 2 heures, une solution aqueuse saturée en NH₄Cl saturé (90 mL) a été ajouté et le mélange a été laissé revenir à température ambiante.

5 La phase aqueuse a été extraite au DCM et les extraits organiques combinés ont été séchés (MgSO₄), filtrés et concentrés. Ce composé est utilisé pour les étapes suivantes sans purification supplémentaire, mais une partie du résidu a été purifiée sur une chromatographie avec gel de silice avec un gradient progressif de DCM (10-15%) dans de l'éther de pétrole.

10 Composé (**±**)-4 : R_f = 0,53 (30% DCM dans de l'éther de pétrole).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,74-7,69 (m, 4H, ArH), 7,46-7,33 (m, 6H, ArH), 5,20 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H, H₂), 4,52-4,42 (m, 2H, H₁+H₄), 2,50-2,41 (m, 1H, H_{5a}), 1,79-1,71 (m, 1H, H_{5b}), 1,09 (s, 9H, *t*-Bu), 0,90 (s, 9H, 3×CH₃), 0,07 (s, 3H, CH₃), 0,06 (s, 3H, CH₃).

15 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 163,5 (d, *J* = 287,0 Hz, C₂), 136,0 (CAr), 136,0 (CAr), 135,9 (CAr), 134,0 (Cq), 133,5 (Cq), 129,8 (3×CAr), 127,7 (4×CAr), 109,2 (d, *J* = 6,8 Hz, H₃), 70,6 (d, *J* = 20,3 Hz, C₁), 68,6 (d, *J* = 11,9 Hz, C₄), 43,8 (d, *J* = 4,9 Hz, C₅), 26,9 (s, 3×CH₃), 26,0 (s, 3×CH₃), 19,3 (Cq), 18,2 (Cq), -4,5 (2×CH₃).

¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ -126,52 (d, *J* = 6.7 Hz).

20 MS (ESI⁺): *m/z*=471 (M+H)⁺.

Spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) (ESI⁺): calculé pour C₂₇H₄₀FO₂Si₂ [M+H]⁺ : 471,2551; obtenu : 471,2563.

3- Synthèse du (**±**)-4-[[*Tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-fluoro-2-cyclopenten-1-ol 5

25 A une solution agitée de composé (**±**)-4 (2,86 g, 6,1 mmol) dans du méthanol (80 mL) à 0°C a été ajouté de l'acide *para*-toluenesulfonique (*p*-TsOH, 231 mg, 1,2 mmol).

Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 1 heure et les solvants ont été évaporés pour le dessécher. Le résidu a été versé dans une solution de DCM et de NaHCO₃ saturé à 0°C. Après décantation, les phases organiques ont été combinées, séchées (MgSO₄) et concentrées *in vacuo*. La purification sur colonne chromatographique avec un gradient progressif de d'acétate d'éthyle (10-20%) dans de l'éther de pétrole donne le composé (**±**)-5 (1.5 g, 48% en deux étapes) sous forme d'une huile colorée.

Composé (**±**)-5 : R_f = 0,29 (20 % d'acétate d'éthyl dans de l'éther de pétrole).

35 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,72-7,67 (m, 4H, ArH), 7,47-7,36 (m, 6H, ArH), 5,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, H₂), 4,54-4,50 (m, 1H, H₄), 4,46-4,40 (m, 1H, H₁), 2,51 (dt, *J* = 14,3, 7,3 Hz, 1H, H_{5a}), 1,72-1,64 (m, 1H, H_{5b}), 1,09 (s, 9H, *t*-Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 164,8 (d, *J* = 288,7 Hz, C₃), 136,0 (CAr), 135,9

(2×CAr), 133,7 (Cq), 133,2 (Cq), 130,0 (CAr), 129,9 (CAr), 127,8 (2×CAr), 127,7 (2×CAr), 109,0 (d, $J = 7,2$ Hz, C2), 70,9 (d, 7H, $J = 20,8$ Hz, C4), 69,1 (d, $J = 10,9$ Hz, C1), 43,3 (d, $J = 5,0$ Hz, C5), 26,9 (3×CH₃), 19,2 (Cq).

¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ -124,76 (dt, $J = 6,6, 1,9$ Hz).

5 MS (ESI⁺): $m/z=355$ (M-H)⁻.

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₂₁H₂₄FO₂Si [M-H]⁻: 355,1530; obtenu: 355,1549.

4- Synthèse des (+)-(1R,4S)-4-[[Tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-fluoro-2-cyclopenten-1-yl (2R)-(acetyloxy)(phenyl)ethanoate **7** et (-)-(1S,4R)-4-[[Tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3-fluoro-2-cyclopenten-1-yl (2R)-(acetyloxy)(phenyl)ethanoate **6**

10

A un mélange racémique de **5** (710 mg, 2,0 mmol) dans du DCM anhydre (8 mL) a température ambiante a été ajouté du *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 619 mg, 3,0 mmol) et de la 4-diméthylaminopyridine (DMAP, 24 mg, 0,2 mmol) sous atmosphère d'argon. De l'acide (*R*)-*O*-acetylmandelique (585 mg, 3,0 mmol) a été ajouté et le
 15 mélange a été agité à température ambiante pendant 2 heures. Le précipité a été filtré au travers d'une ouate de Célite, le tourteau de filtration a été lavé avec du DCM et le solvant a été concentré *in vacuo*. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un gradient progressif de DCM (20-100%) dans de l'éther de pétrole a donné les composés **(+)-7** (465 mg, 44%) et **(-)-6** (423 mg, 40%) sous la forme d'une huile
 20 colorée.

Composé **(-)-6** : Rf= 0,47 (CH₂Cl₂).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,67-7,58 (m, 4H, ArH), 7,46-7,32 (m, 11H, ArH), 5,90 (s, 1H, H2), 5,36-5,32 (m, 2H, H1' and H2'), 4,47 (ddd, $J = 5,2, 3,4, 1,2$ Hz, 1H, H4'), 2,44 (dt, $J = 14,6, 7,5$ Hz, 1H, H5'a), 2,20 (s, 3H, CH₃CO), 1,04 (s, 9H, C(CH₃)₃), H5'b
 25 signal sous le pic H₂O.

MS (ESI⁺): $m/z=555,2$ (M+Na)⁺.

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₃₁H₃₃O₅FNaSi [M+Na]⁺ 555,1979; trouvé: 555,1977.

$[\alpha]_D = -102,3$ ($c = 0,55$, CHCl₃).

30 Composé **(+)-7**: Rf= 0,51 (CH₂Cl₂).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,68-7,65 (m, 4H, ArH), 7,50-7,37 (m, 11H, ArH), 5,91 (s, 1H, H2), 5,36-5,31 (m, 1H, H1'), 5,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, H2'), 4,51 (dd, $J = 6,8, 3,5$ Hz, 1H, H4'), 2,55 (dt, $J = 14,6, 7,4$ Hz, 1H, H5'a), 2,21 (s, 3H, CH₃CO), 1,85 (br d, $J = 13,4$ Hz, 1H, H5'b), 1,09 (s, 9H, *t*-Bu).

35 RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 170,5 (CO), 168,7 (CO), 166,3 (d, $J = 289,7$ Hz, C3'), 136,0 (CAr), 136,0 (CAr), 133,7 (Cq), 133,6 (Cq), 133,2 (Cq), 130,1 (CAr), 130,0 (CAr), 129,4 (CAr), 129,0 (CAr), 127,9 (CAr), 127,8 (CAr), 127,7 (CAr), 105,0 (d, $J = 11,7$ Hz, C2'),

74,7 (C2), 72,9 (d, $J = 12,4$ Hz, C1'), 70,5 (d, $J = 20,5$ Hz, C4'), 39,2 (d, $J = 5,2$ Hz, C5'), 26,9 (3xCH₃), 20,9 (CH₃), 19,3 (Cq).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz): δ -121,06.

MS (ESI⁺): $m/z=555.2$ (M+Na)⁺.

5 HRMS (ESI⁺): calculé pour C₃₁H₃₃O₅FNaSi [M+Na]⁺ 555,1979; trouvé: 555,1976.

$[\alpha]_D = +34,5$ ($c = 0,55$, CHCl₃).

10 Les composés (-)-6 et (+)-7 ayant des R_f différents, il est possible de les séparer facilement, éventuellement en réalisant des chromatographies sur gel de silice successives.

5- Synthèse du composé (+)-(1R,4S)-4-([Tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy)-3-fluoro-2-cyclopenten-1-ol 9

15 A une solution agitée de composé (+)-7 (2,48 g, 4,6 mmol) dans du THF (50 mL) et de l'eau (50 mL) a été ajouté de l'hydroxyde de lithium (LiOH, 976 mg, 23,0 mmol). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 4 heures, puis une solution aqueuse saturée de NH₄Cl (50 mL) a été ajoutée et les phases séparées. La phase aqueuse a été extraite avec du DCM (4 x 50 mL) et les fractions organiques ont été lavées avec de la saumure, séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées pour donner un
20 produit brut (1.64 g) qui a été utilisé pour l'étape suivante sans autre purification. Une partie du résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice avec un gradient progressif d'acétate d'éthyle (10-20%) dans de l'éther de pétrole.

Composé 9 : R_f = 0.29 (PE/EtOAc 8:2).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,72-7,67 (m, 4H, ArH), 7,47-7,36 (m, 6H, ArH), 5,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, H2), 4,54-4,50 (m, 1H, H4), 4,46-4,40 (m, 1H, H1), 2,51 (dt, $J = 14,3$, 7,3 Hz, 1H, H5a), 1,72-1,64 (m, 1H, H5b), 1,09 (s, 9H, *t*-Bu).

30 RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 164,8 (d, $J = 288,7$ Hz, C3), 136,0 (C_{Ar}), 135,9 (2x C_{Ar}), 133,7 (Cq), 133,2 (Cq), 130,0 (C_{Ar}), 129,9 (C_{Ar}), 127,8 (2x C_{Ar}), 127,7 (2x C_{Ar}), 109,0 (d, $J = 7,2$ Hz, C2), 70,9 (d, 7H, $J = 20,8$ Hz, C4), 69,1 (d, $J = 10,9$ Hz, C1), 43,3 (d, $J = 5,0$ Hz, C5), 26,9 (3xCH₃), 19,2 (Cq).

¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz): δ -124,76 (dt, $J = 6,6$, 1,9 Hz).

MS (ESI⁺): $m/z=355$ (M-H)⁻.

HRMS (ESI⁻): calculé pour C₂₁H₂₄FO₂Si [M-H]⁻ 355,1530; trouvé: 355,1549.

$[\alpha]_D = +28,3$ ($c = 1,10$, CHCl₃).

35

6- Synthèse du composé (-)-(1S,4R)-4-([Tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy)-3-fluoro-2-cyclopenten-1-ol 8

La synthèse est la même que celle décrite à l'étape 5- ci-dessus.

$[\alpha]_D = -27,3$ (c = 1,10, CHCl_3).

Les composés 8 et 9 servent de précurseurs pour la synthèse des 3'F-nucléotides
5 énantiopurs de l'invention.

Les 6 étapes susmentionnées sont résumées dans le schéma réactionnel 1 ci-après.

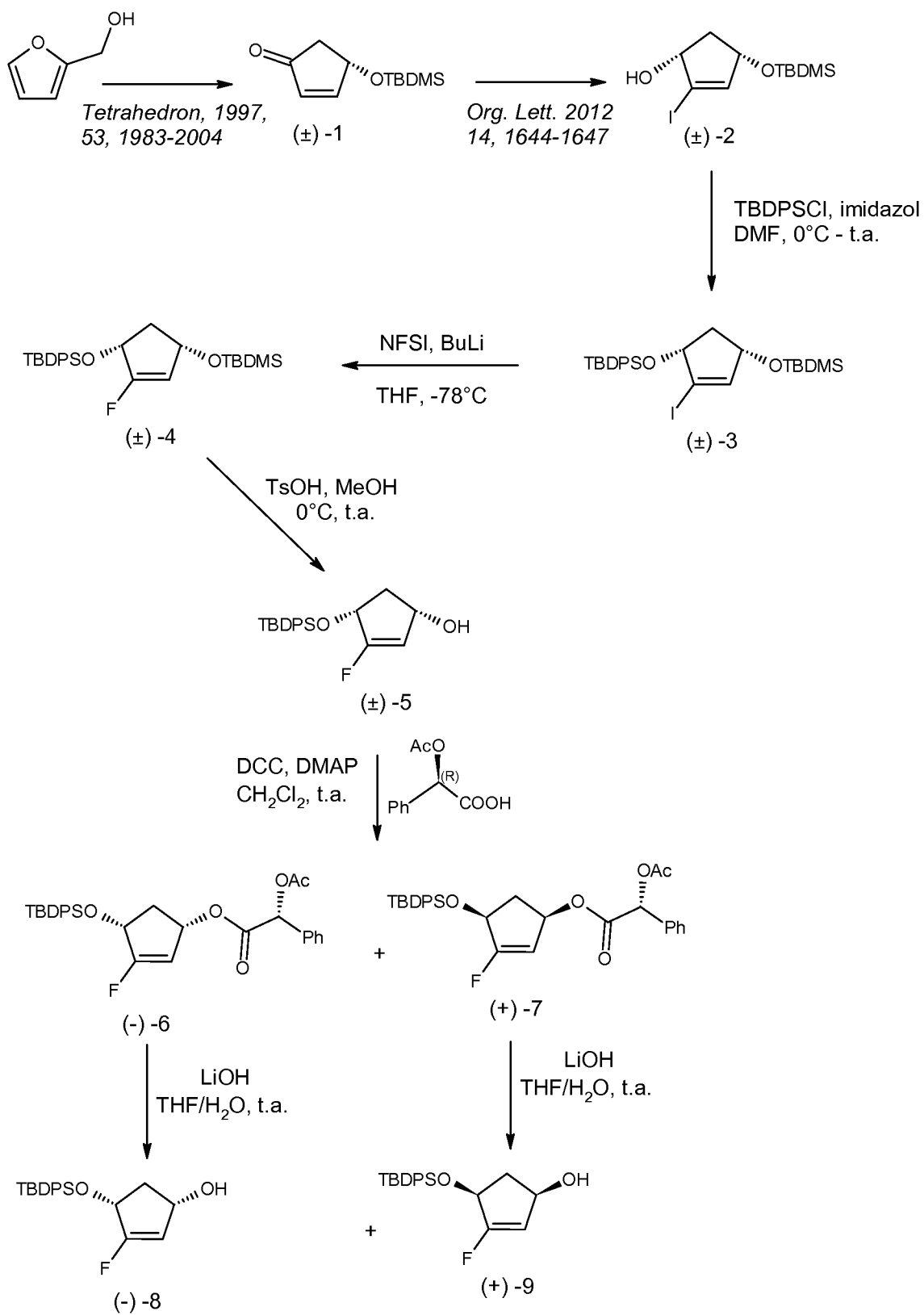


Schéma 1

Synthèse du (-)-9-((1S,4S)-4-([Tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy)-3-fluoro-2-cyclopenten-1-yl)-6-chloro-9H-purine **10**

A une solution agitée de triphénylphosphine (PPh₃, 4,24 g, 16,2 mmol) et de 6-chloropurine (2,50 g, 16,2 mmol) dans du THF anhydre (110 mL) à 0°C a été ajouté
 5 goutte à goutte de l'azodicarboxylate de diisopropyl (DIAD, 3,2 mL, 16,2 mmol) sous une atmosphère d'argon. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 1h. Une solution de composé **(+)-9** (1,80 g, 5,1 mmol) dans du THF anhydre a été ajoutée et agitée à température ambiante pendant 1h. Le précipité a été filtré au travers d'une ouate de Célite, et le tourteau de filtration a été lavé avec du Et₂O (20 mL) et le filtrat a
 10 été concentré *in vacuo*. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un gradient progressif de DCM/acétate d'éthyle (95/5) donne une mousse blanche de composé **(-)-10** (1,34 g, 54%).

Composé 10: Rf= 0.30 (5% acétate d'éthyle dans du DCM).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,67 (s, 1H, H2), 7,96 (s, 1H, H8), 7,70-7,65 (m, 4H, ArH), 7,48-7,35 (m, 6H, ArH), 5,81-5,76 (m, 1H, H1'), 5,39 (d, 1H, J = 2,3 Hz, H2'), 5,11 (br d, J = 2,5 Hz, 1H, H4'), 2,60 (ddd, 1H, J = 14,4, 8,3, 3,8 Hz, H5'a), 2,16 (ddd, 1H, J = 14,4, 7,2, 2,6 Hz, H5'b), 1,10 (s, 9H, *t*-Bu).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 167,3 (d, J = 291,8, C3'), 152,0 (C2), 151,4 (Cq), 151,3 (Cq), 143,1 (C8), 135,9 (CAr), 135,9 (CAr), 133,3 (Cq), 132,8 (Cq), 132,2 (Cq),
 20 130,2 (CAr), 130,2 (CAr), 128,0 (CAr), 127,9 (CAr), 104,1 (d, J = 13,3 Hz, C2'), 72,0 (d, J = 20,3 Hz, C4'), 54,5 (d, J = 12,1 Hz, C1'), 40,7 (d, J = 5,1 Hz, C5'), 26,9 (3×CH₃), 19,3 (Cq).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376,5 MHz): δ -118,13.

UV (EtOH 95) λ_{max}=265 nm (ε_{max}=8000).

25 MS (ESI⁺): *m/z*=493 (M+H)⁺.

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₂₆H₂₇ClFN₄OSi [M+H]⁺ 493,1627; trouvé : 493,1618.

[α]_D = -38,6 (c = 0,47, CHCl₃).

30 7- Synthèse du composé (1S,4S)-4-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-2-fluoro-2-cyclopenten-1-ol **11**

Une solution de composé **(-)-10** (1,2 g, 2,6 mmol) dans de l'ammoniaque méthanolique (100 mL) a été chauffé à 70°C dans un autoclave en acier inoxydable pendant 30h. Le mélange a été filtré, le solide a été lavé dans du MeOH et le filtrat a été concentré *in vacuo*. Le résidu a été partiellement purifié par chromatographie sur
 35 gel de silice avec un gradient progressif de MeOH (5-10%) dans du DCM. Le résidu de composé **11** a été utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

Composé 11 : Rf= 0,19 (10% MeOH dans du DCM).

MS (ESI>0): m/z = 236 $[M+H]^+$.

8- Synthèse du composé (-)-N'-{9-[(1S,4S)-3-fluoro-4-hydroxy-2-cyclopenten-1-yl]-9H-purin-6-yl}-N,N-dimethylimidoforamide **12**

- 5 A une solution agitée de composé **11** (216 mg, 0.9 mmol) dans du DMF anhydre sous une atmosphère d'argon a été ajouté du DMF-diméthylacétal (0.19 mL, 1,34 mmol) à température ambiante. Le mélange a été chauffé à 50°C toute la nuit, puis concentré *in vacuo*. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice avec un gradient progressif de MeOH (0-10%) dans du DCM pour obtenir du composé **(-)-12**
- 10 (214 mg g, 90%) sous la forme d'une mousse blanche.

Composé 12 : Rf= 0.26 (10% MeOH dans du DCM).

- RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,92 (s, 1H, H2), 8,51 (s, 1H, H8), 7,84 (s, 1H, NCH=N), 5,78-5,73 (m, 1H, H1'), 5,41 (d, 1H, J = 2,5 Hz, H2'), 5,18 (br s, 1H, H4'), 4,08 (br s, 1H, OH), 3,24 (s, 3H, CH_3), 3,19 (s, 3H, CH_3), 2,61 (ddd, 1H, J = 13,8, 8,1, 3,8
- 15 Hz, H5'a), 2,45 (ddd, 1H, J = 14,6, 7,5, 2,9 Hz, H5'b).

RMN ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 166,8 (d, J = 289,2 Hz, C3'), 159,7 (Cq), 158,2 (C2), 152,6 (C8), 151,4 (Cq), 139,4 (CH=N), 126,4 (Cq), 104,8 (d, J = 12,1 Hz, C2'), 70,3 (d, J = 2,0 Hz, C4'), 53,6 (d, J = 12,1 Hz, C1'), 41,3 (CH_3), 40,2, (d, J = 5,2 Hz, C5'), 35,2 (CH_3).

- 20 RMN ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376,5 MHz): δ -121,97.

UV (EtOH 95) λ_{max} =310 nm (ϵ_{max} =15000).

MS (ESI $^+$): m/z =291 (M+H) $^+$.

HRMS (ESI $^+$): calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FN}_6\text{O}$ $[M+H]^+$ 291,1370; obtenu 291,1367.

$[\alpha]_{\text{D}} = -172,0$ (c = 0,5, CHCl_3).

25

9- Synthèse du composé (-)-N'-{9-[(1S,4R)-3-fluoro-4-hydroxy-2-cyclopenten-1-yl]-9H-purin-6-yl}-N,N-dimethylimidoforamide **13**

- A une solution de triphénylphosphine (PPh_3 , 2,49 g, 9,5 mmol) et d'acide and benzoïque (1,16 g, 9,5 mmol) dans du THF anhydre (10 mL) a été ajouté à l'aide d'une
- 30 canule une solution de composé **(-)-12** (553 mg, 1,9 mmol) dans du THF anhydre (10 mL). Le mélange réactionnel a été refroidi jusqu'à 0°C et de l'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD, 1,87 mL, 9,5 mmol) a été ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 3h et les solvants ont été évaporés jusqu'à siccité. Le résidu a été dissous dans du MeOH (38 mL) et du
- 35 potassium carbonate anhydre (K_2CO_3 , 524 mg, 3,8 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 2h puis concentrée jusqu'à siccité. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un gradient progressif

de MeOH (0-10%) dans du DCM donne un composé **(-)-13** (472 mg, 85%) sous la forme d'une huile incolore.

Composé 13 : Rf= 0.45 (10% MeOH dans du DCM).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,94 (s, 1H, H₂), 8,47 (s, 1H, H₈), 7,88 (s, 1H, CH=N), 7,33 (br s, 1H, OH), 5,27-5,23 (m, 1H, H_{1'}), 5,21 (d, 1H, J = 2,6 Hz, H_{2'}), 4,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H, H_{4'}), 3,26 (s, 3H, CH₃), 3,21 (s, 3H, CH₃), 3,13-3,05 (m, 1H, H_{5'a}), 2,35 (dd, J = 15,6, 2,3 Hz, 1H, H_{5'b}).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 167,6 (d, J = 290,2 Hz, C_{3'}), 160,2 (Cq), 158,4 (C₂), 151,6 (C₈), 150,3 (Cq), 141,7 (CH=N), 127,7 (Cq), 104,2 (d, J = 12,2 Hz, C_{2'}), 70,4 (d, J = 22,2 Hz, C_{4'}), 55,3 (d, J = 11,5 Hz, C_{1'}), 41,5 (CH₃), 37,9 (d, J = 5,7 Hz, C_{5'}), 35,4 (CH₃).

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376.5 MHz): δ -123.25.

UV (EtOH 95) λ_{max} = 312 nm (ε_{max} = 23400).

MS (ESI⁺): m/z=291,1 (M+H)⁺.

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₁₃H₁₆N₆OF [M+H]⁺ 291,1370; obtenu: 291,1369.

[α]_D = -236,4 (c = 0,55, CHCl₃).

10- Synthèse du composé (-)-Diethyl {[(1R,4S)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-fluoro-2-cyclopenten-1-yl]oxy}methylphosphonate 14

20 A une solution agitée de composé **(-)-13** (0.72 g, 1.8 mmol) dans du THF anhydre (25 mL) à 0°C a été ajouté goutte à goutte du Lithium *tert*-butoxide (LiOtBu, solution 2,2M dans du THF, 2,45 mL, 5,4 mmol) sous atmosphère d'argon. Après agitation pendant 1h à 0°C, du diéthyle *p*-toluène sulfonyloxyméthyle phosphonate (2,31 g, 7,2 mmol) a été ajouté et le mélange a été agité pendant 3 jours à température ambiante.

25 Quelques gouttes d'acide acétique ont été ajoutées et le mélange a été concentré *in vacuo*. Le produit brut a été solubilisé dans une solution d'acide acétique//H₂O/MeOH (9/1/1) (9 mL) puis agité pendant deux jours à température ambiante avant d'être concentré *in vacuo*. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un gradient progressif d'acétate de méthyle/MeOH (80/20) donne un composé **(-)-13** (187

30 mg, 71%) sous la forme d'une huile jaune.

Composé 13 ; Rf= 0.46 (10% MeOH dans du DCM).

RMN ¹H NMR (300 MHz, MeOD): δ 8,21 (s, 1H, H₂), 8,16 (s, 1H, H₈), 5,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H_{3'}), 5,57-5,53 (m, 1H, H_{4'}), 4,87 (s, 2H, NH₂), 4,65 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H, H_{1'}), 4,21-4,01 (m, 6H, 2xCH₂), 3,06 (dt, J = 15,2, 7,7 Hz, 1H, H_{5'a}), 2,09 (dd, J = 15,0, 2,2 Hz, 1H, H_{5'b}), 1,34-1,28 (m, 6H, 2xCH₃).

RMN ¹³C NMR (75 MHz, MeOD): δ 166,2 (d, J = 287,2 Hz, C_{2'}), 157,3 (Cq), 153,8 (C₂), 150,2 (Cq), 140,7 (C₈), 120,2 (Cq), 108,5 (d, J = 12,5 Hz, C_{3'}), 80,7 (dd, J = 21,0,

13,7 Hz, C1'), 64,3 (d, $J = 167,8$ Hz, OCH₂P), 64,2 (d, $J = 6,6$ Hz, 2xCH₂CH₃), 53,3 (d, $J = 11,2$ Hz, C4'), 37,8 (d, $J = 5,3$ Hz, C5'), 16,74 (d, $J = 5,7$ Hz, 2xCH₃), ³¹P NMR (121 MHz, MeOD): δ 21,41.

RMN ¹⁹F NMR (282 MHz, MeOD): δ -123,24 (d, $J = 2,5$ Hz).

5 UV (EtOH 95) $\lambda_{\max}$ =262 nm ($\epsilon_{\max}$ =13520).

MS (ESI⁺): m/z =386 (M+H)⁺.

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₁₅H₂₂FN₅O₄P [M+H]⁺ 386,1393; trouvé 386,1405.

$[\alpha]_D = -31,7$ ($c = 0,60$, CHCl₃).

10 11- Synthèse du composé (-)-Disodium-[(1R,4S)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-fluoro-2-cyclopenten-1-yl]oxy)methylphosphonic acid 15

A une solution agitée d'ester phosphonate de composé **(-)-14** (79 mg, 0.2 mmol) dans du DMF anhydre (2 mL) à 0°C sous atmosphère d'argon a été ajouté goutte à goutte du bromure de trimethylsilyle (TMSBr, 0.39 mL, 3 mmol). La solution a été agitée à température ambiante pendant 12 heures puis neutralisée avec une solution de triethylamonium hydrogen carbonate (1 M, pH 7) et concentrée par assèchement sous pression réduite. Une chromatographie sur colonne en phase inverse du résidu marron avec un mélange H₂O/MeOH (100/0 to 87/13) suivi par un échange d'ions sur DOWEX 50WX2 (forme Na⁺) et lyophilisation donne le composé donne le composé **(-)-14** (32 mg, 42%) sous la forme d'un solide blanc.

Composé 14 Rf= 0,19 (iPrOH/NH₄OH/H₂O: 7/2/1);

RMN ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8,12 (s, 1H, H2), 8,02 (s, 1H, H8), 5,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H3'), 5,34-5,32 (m, 1H, H4'), 4,67 (dd, $J = 7,4, 2,7$ Hz, 1H, H1'), 3,74-3,65 (m, 2H, OCH₂P), 3,05 (dt, $J = 15,5, 7,9$ Hz, 1H, H5'a), 1,96 (br d, $J = 14,9$ Hz, 1H, H5'b);

25 RMN ¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ 164,6 (d, $J = 286,2$ Hz, C2'), 155,1 (Cq), 152,1 (C2), 148,1 (Cq), 140,6 (C8), 118,4 (Cq), 106,8 (d, $J = 13,3$ Hz, C3'), 78,7 (dd, $J = 20,3, 12,7$ Hz, C1'), 65,8 (d, $J = 156,2$ Hz, OCH₂P), 52,07 (d, $J = 11,4$ Hz, C4'), 36,1 (C5');

RMN ³¹P NMR (162 MHz, D₂O): δ 15,03;

RMN ¹⁹F NMR (D₂O, 376,5 MHz): δ -121,64;

30 UV (EtOH 95) $\lambda_{\max}$ =250 nm ($\epsilon_{\max}$ =10300);

MS (ESI⁺): m/z =330 (M+H)⁺;

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₁₁H₁₄FN₅O₄P [M+H]⁺ 330,0767 obtenu 330,0743;

$[\alpha]_D = -18,9$ ($c = 0,53$, H₂O).

35 Le composé obtenu correspond à un sel de sodium du composé de formule Ia2A selon l'invention où Z₁ et Z₂ sont H. Ce produit est énantiopur.

Les 6 étapes susmentionnées sont résumées dans le schéma réactionnel 2 ci-après.

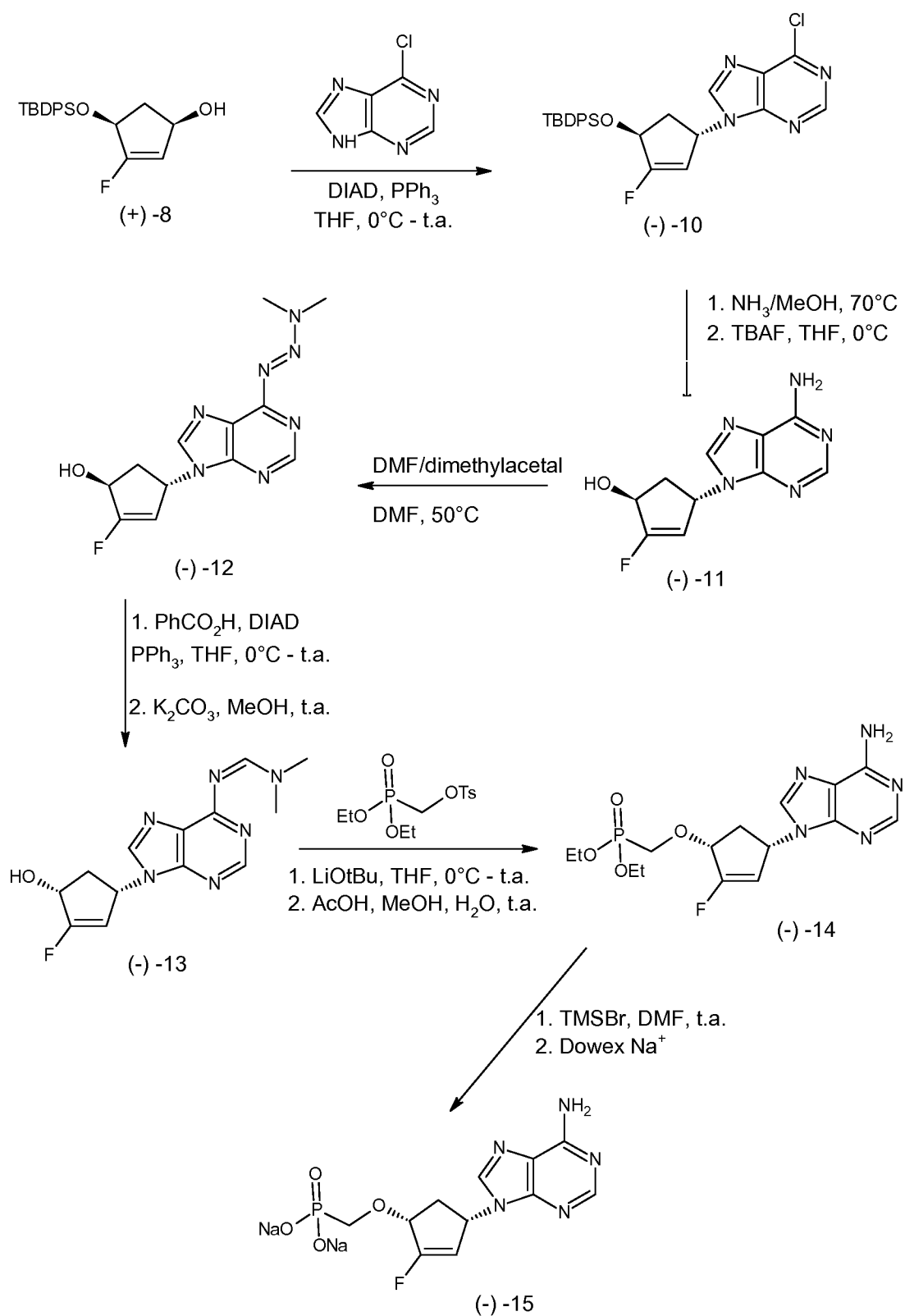


Schéma 2

Exemple 2 : Synthèse d'un composé énantiomère de celui obtenu à l'exemple**1.**

A partir du composé **(-)-8** décrit dans l'exemple 1, et en procédant à une synthèse selon les étapes 7 à 12 de l'exemple 1, il est possible de synthétiser un sel de sodium du composé de formule Ib2A selon l'invention où Z_1 et Z_2 sont H. Ce produit est énantio pur.

Exemple 3 : Synthèse d'un composé selon l'invention, où R1 est une guanine

Dans le cadre de cette synthèse, les étapes 1 à 6 sont identiques à celles décrites dans l'exemple 1.

7- Synthèse du (+)-9-((1S,4S)-4-([Tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy)-3-fluoro-2-cyclopenten-1-yl)-6-chloro-9H-purin-2-amine **16**

A une solution agitée de 2-amino-6-chloro-9H-purine (553 mg, 3,3 mmol) et de PPh_3 (856 mg, 3,3 mmol) et de THF anhydre (240 mL), à 0°C sous atmosphère d'argon, a été ajouté goutte à goutte de l'azodicarboxylate de diisopropyl (DIAD, 641 μ L, 3,3 mmol) pendant 5 min. Après agitation, pendant 1 heure une solution de composé **(+)-8** (529 mg, 1,5 mmol) dans du THF anhydre a été ajouté et agité à température ambiante pendant 4h. La solution a été concentrée in vacuo et le sirop résultant a été filtré au travers d'une ouate de Célite. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un gradient progressif d'acétate d'éthyle (20-30%) dans de l'éther de pétrole donne une mousse blanche de composé **(-)-16** (396 mg, 0,8 mmol, 52%).

Composé 16: R_f = 0.18 (30% acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole).

R_f = 0.31 (30% d'acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole).

RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,70-7,65 (m, 4H, ArH), 7,60 (s, 1H, H8), 7,48-7,36 (m, 6H, ArH), 5,55-5,51 (m, 1H, H1'), 5,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz, H2'), 5,11 (br s, 1H, H4'), 4,96 (s, 2H, NH_2), 2,53 (ddd, 1H, J = 14,3, 8,3, 3,9 Hz, H5'a), 2,15 (ddd, 1H, J = 14,3, 7,2, 2,4 Hz, H5'b), 1,10 (s, 9H, *t*-Bu).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 166,8 (d, J = 290,9 Hz, C3'), 158,9 (Cq), 153,2 (Cq), 151,3 (Cq), 140,3 (C8), 135,9 (2 $\times$ C_{Ar}), 135,8 (2 $\times$ C_{Ar}), 133,3 (Cq), 132,8 (Cq), 130,1 (2 $\times$ C_{Ar}), 127,9 (2 $\times$ C_{Ar}), 127,8 (2 $\times$ C_{Ar}), 125,6 (Cq), 104,2 (d, J = 12,8 Hz, C2'), 72,1 (d, J = 20,3 Hz, C4'), 53,7 (d, J = 12,0 Hz, C1'), 40,3 (d, J = 4,9 Hz, C5'), 26,8 (3 $\times$ CH₃), 19,3 (Cq).

^{19}F ($CDCl_3$, 282 MHz): δ -119,19.

UV (EtOH 95) λ_{max} = 311 nm (ϵ_{max} = 6200).

MS (ESI⁺): m/z = 508 (M+H)⁺.

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₂₆H₂₈ClFN₅OSi [M+H]⁺ 508,1736; trouvé 508,1731.

$[\alpha]_D = +7,3$ ($c = 0,55$, CHCl_3).

8- Synthèse du (-)-(1S,4S)-4-(2-Amino-6-methoxy-9H-purin-9-yl)-2-fluoro-2-cyclopenten-1-ol 17.

5 A une solution agitée de composé **(+)-16** (96 mg, 0,2 mmol) dans du MeOH (1,9 mL) a été ajouté du carbonate de potassium anhydre (K_2CO_3 , 262 mg, 1,9 mmol). Le mélange réactionnel a été chauffé à reflux pendant 4h et concentré *in vacuo*. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un gradient progressif de MeOH (0-10%) dans du DCM conduit au composé **(-)-17** (40 mg, 80%) sous forme d'un solide blanc.

Composé 17: $R_f = 0,22$ (5 % MeOH dans du DCM).

RMN ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 7,83 (s, 1H, H8), 6,41 (s, 1H, NH_2), 5,59 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz, OH), 5,49-5,47 (m, 2H, H3' and H4'), 4,99 (m, 1H, H1'), 3,95 (s, 3H, OCH_3), 2,37 (ddd, 1H, $J = 14,0, 7,6, 2,7$, H5'a), 2,31-2,24 (m, 1H, H5'b).

15 RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 100 MHz): δ 166,5 (d, $J = 286,4$ Hz, C2'), 160,6 (Cq), 159,7 (Cq), 153,7 (Cq), 137,8 (C8), 114,1 (Cq), 105,1 (d, $J = 12,1$ Hz, C3'), 69,1 (d, $J = 21,1$ Hz, C1'), 53,1 (OCH_3), 52,4 (d, $J = 12,8$ Hz, C4'), signal C5' sous le pic DMSO.

RMN ^{19}F NMR (DMSO-d_6 , 376,5 MHz): δ -123,97.

UV (EtOH 95) $\lambda_{\text{max}} = 250$ nm ($\epsilon_{\text{max}} = 11100$), $\lambda_{\text{max}} = 282$ nm ($\epsilon_{\text{max}} = 11900$).

20 MS (ESI^+): $m/z = 266,1$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

HRMS (ESI^+): calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 266,1053; obtenu: 266,1052.

$[\alpha]_D = -41,3$ ($c = 0,53$, CHCl_3).

9- Synthèse du (-)-(1R,4S)-4-(2-Amino-6-methoxy-9H-purin-9-yl)-2-fluoro-2-cyclopenten-1-ol 18

25 A une solution de triphenylphosphine (PPh_3 , 1,28 g, 4,9 mmol) et d'acide benzoïque (598 mg, 4,9 mmol) dans du THF anhydre (6 mL) sous atmosphère d'argon a été ajouté une solution de composé **(-)-17** (260 mg, 1,0 mmol) dans du THF anhydre (6 mL) à température ambiante. Le mélange a été refroidi jusqu'à 0°C et de l'azodicarboxylate de diisopropyl (DIAD, 965 μL , 4,9 mmol) a été ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 2,5 h puis concentré par évaporation. Le résidu a été dissous dans du MeOH (18 mL) et du carbonate de potassium anhydre (K_2CO_3 , 276 mg, 2,0 mmol) a été ajouté. La solution a été agitée à température ambiante pendant 16h et concentrée *in vacuo*. La purification par chromatographie flash sur gel de silice avec un gradient progressif de MeOH (0-6%) dans du DCM donne le composé **(-)-18** (240 mg, 93%) sous forme d'une mousse blanche.

Composé 18 : Rf= 0,38 (5 % MeOH dans du DCM).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,59 (s, 1H, H8), 7,28-7,26 (m, 1H, OH), 5,19 (d, 1H, J = 2,6 Hz, H3'), 5,15-5,12 (m, 1H, H4'), 4,97 (s, 2H, NH_2), 4,57 (t, J = 8,4 Hz, 1H, H1'), 4,05 (s, 3H, OCH_3), 3,07-2,99 (m, 1H, H5'a), 2,24 (dd, J = 15,5, 2,2 Hz, 1H, H5'b).

5 RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 167,3 (d, J = 289,8 Hz, C2'), 162,1 (Cq), 158,6 (Cq), 152,2 (Cq), 139,4 (C8), 117,2 (Cq), 104,3 (d, J = 12,1 Hz, C3'), 70,3 (d, J = 22,3 Hz, C1'), 54,8 (d, J = 11,6 Hz, C4'), 54,1 (OCH_3), 38,0 (d, J = 5,7 Hz, C5').

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376,5 MHz): δ -123,56.

UV (EtOH 95) λ_{max} =282 nm (ϵ_{max} =6500).

10 MS (ESI $^+$): m/z =266 (M+H) $^+$.

HRMS (ESI $^+$): calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FN}_5\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 266,1053; obtenu 308,1164.

$[\alpha]_{\text{D}}$ = -232,9 (c = 0,57, CHCl_3).

15 10- Synthèse du (+)-{[(1R,4S)-4-(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9H-purin-9-yl)-2-fluoro-2-cyclopenten-1-yl]oxy}methylphosphonic acid 19

A une solution agitée de **(+)-18** (99 mg, 0,4 mmol) dans du THF anhydre (6 mL) à 0°C sous atmosphère d'argon a été ajouté du *tert*-butoxide de lithium (LiOtBu, solution 2,2M dans du THF, 0,51 mL, 1,1 mmol). La solution a été agitée à 0°C pendant 1h jusqu'à l'ajout de diethyl *p*-toluene sulfonyloxymethyl phosphonate (481 mg, 1,5 mmol).

20 Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 3 jours, et arrêtée par l'addition de AcOH (quelques gouttes). Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un gradient linéaire de MeOH (2-10%) dans de l'acétate d'éthyle pour donner un mélange inséparable de composé **13** et d'acide hydroxymethylphosphonique (239 mg) sous la

25 forme d'une huile jaune. Le mélange est utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Rf= 0.23 (10% MeOH in ethyl acetate).

MS (ESI $^+$): m/z =416.1 (M+H) $^+$.

A une solution agitée de matériel brut (239 mg) dans du DMF anhydre (5 mL) à 0°C a été ajouté goutte à goutte du TMSBr (1,2 mL, 9,3 mmol) sous atmosphère d'argon. Le

30 mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 16 heures puis neutralisé avec une solution de triéthylammonium hydrogen carbonate (1 M, pH 7) et concentré par assèchement sous pression réduite. La purification par chromatographie flash sur gel de silice avec un gradient progressif de iPrOH/ NH_4OH / H_2O (7/2/1 à 9/9/1) suivi par une chromatographie sur colonne en phase inverse avec un mélange

35 H_2O /MeOH (100/0 à 80/20), un échange d'ions sur DOWEX 50WX2 (forme Na $^+$) et lyophilisation donne le composé **(+)-19** (34 mg, 23% après 2 étapes) sous la forme d'un solide blanc.

Composé 19 : Rf= 0,10 (iPrOH/NH₄OH/H₂O: 7/2/1).

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz): δ 7,76 (s, 1H, H8), 5,51 (d, 1H, J = 2,5 Hz, H3'), 5,18-5,14 (m, 1H, H4'), 4,62 (dd, 1H, J = 7,6, 3,3 Hz, H1'), 3,53-3,43 (m, 2H, OCH₂P), 2,99 (dt, J = 15,6, 8,0 Hz, 1H, H5'a), 1,90 (dd, J = 14,7, 1,8, 1H, H5'b).

- 5 RMN ¹³C (D₂O, 100 MHz): δ 168,3 (Cq), 164,1 (d, J = 285,1, C2'), 161,2 (Cq), 150,9 (Cq), 136,6 (C8), 117,7 (Cq), 107,1 (d, J = 12,2 Hz, C3'), 78,2 (dd, J = 19,9, 12,1, C1'), 67,1 (d, J = 150,1, CH₂P), 51,1 (d, J = 11,4 Hz, C4'), 36,3 (d, J = 5,0 Hz, C5').

RMN ³¹P (D₂O, 162,0 MHz): δ 13,09.

RMN ¹⁹F (D₂O, 376,5 MHz): δ -122,92.

- 10 UV (EtOH 95) λ_{max} = 256 nm (ε_{max} = 9300).

MS (ESI⁺): m/z = 346,2 (M+H)⁺.

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₁₁H₁₄FN₅O₅P [M+H]⁺ 346.0717; obtenu: 346,0739.

[α]_D = +16,7 (c = 0,54, H₂O).

- 15 Le composé obtenu correspond à un sel de sodium du composé de formule Ia2G selon l'invention où Z₁ et Z₂ sont H. Ce produit est énantio pur.

Les 4 étapes susmentionnées sont résumées dans le schéma réactionnel 3 ci-après.

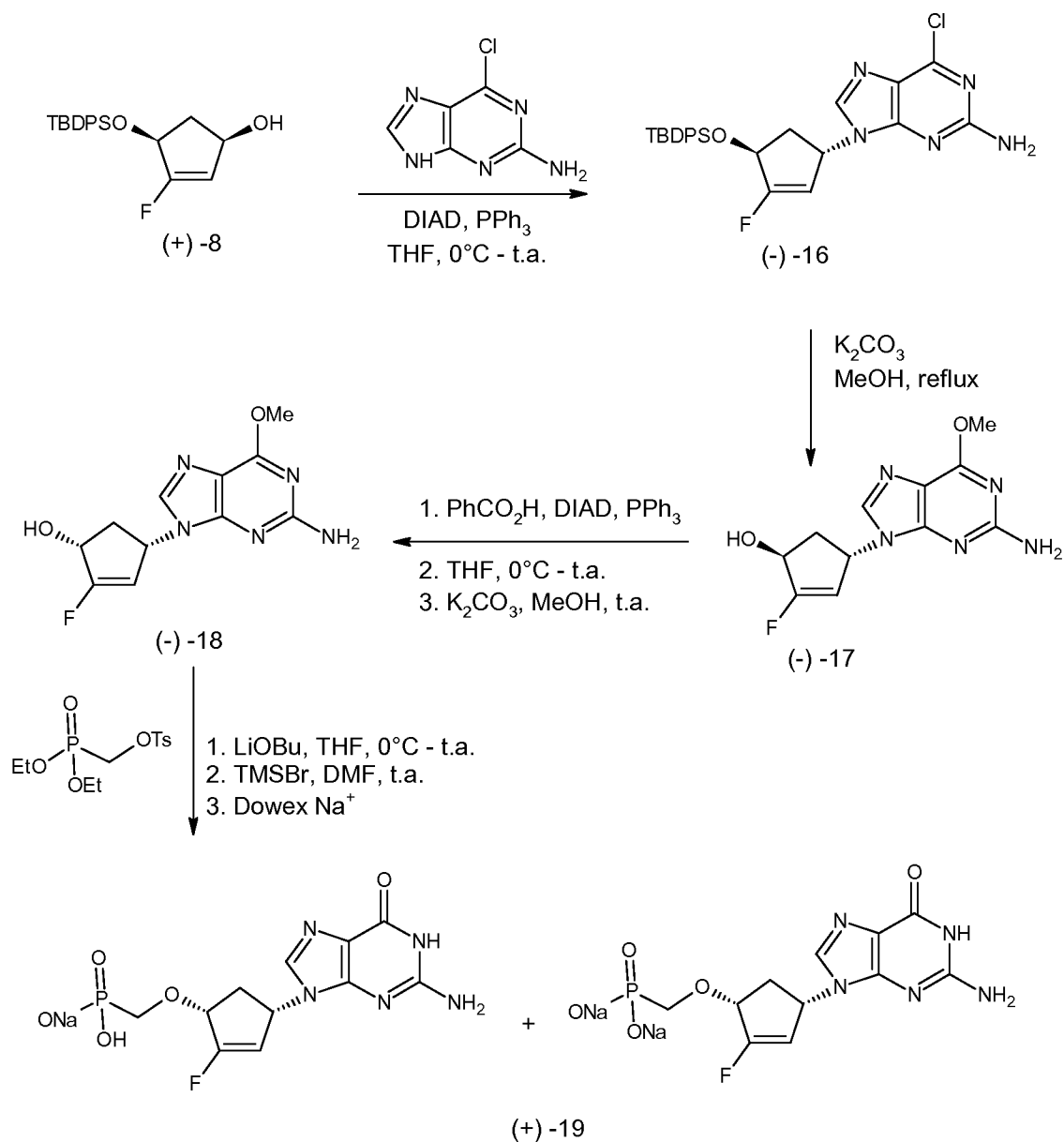


Schéma 3

Exemple 4 : Synthèse d'un composé selon l'invention où R1 est une Guanine

- 5 A partir du composé **(-)-8** décrit dans l'exemple 1, et en procédant à une synthèse selon les étapes 7 à 10 de l'exemple 3, il est possible de synthétiser un sel de sodium du composé de formule Ib2G selon l'invention où Z₁ et Z₂ sont H. Ce produit est énantipur.

10 **Exemple 5 : synthèse d'un racémate de composés adénine selon l'invention.**1- Synthèse du (±)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-iodo-1-vinylcyclopent-2-enol (**21**)

La synthèse est initiée à partir du composé 20 qui est synthétisé comme décrit dans Journal of American Chemical Society, 11, (23), 11014-11015.

A une solution agitée de composé **(±)-20** (1,5 g, 4,4 mmol) dans de l'Et₂O anhydre (10 mL) à 0°C a été ajouté du chlorure de vinylmagnésium (1 M dans du THF, 5,6 mL, 5,6 mmol) sous une atmosphère d'argon. La solution a été réchauffée à température ambiante et agitée pendant 30 min puis versée à 0°C dans une solution saturée de NH₄Cl saturé (10 mL) et extrait avec du Et₂O. Les extraits organiques combinés ont été lavés avec de la saumure puis séchés (MgSO₄), filtrés et concentrés *in vacuo*. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM) pour obtenir le composé **(±)-21** (1,1g, 70%) sous la forme d'une huile incolore.

Composé 21 Rf= 0,46 (DCM).

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H3), 5,69 (dd, *J* = 17,2, 10,6 Hz, 1H, H6), 5,33 (dd, *J* = 17,2, 0,9 Hz, 1H, H7_{trans}), 5,21 (dd, *J* = 10,6, 0,9 Hz, 1H, H7_{cis}), 4,66 (ddd, *J* = 6,9, 5,0, 2,0 Hz, 1H, H4), 2,61 (dd, *J* = 13,1, 6,8 Hz, 1H, H5a), 2,19 (s, 1H, OH), 1,97 (dd, *J* = 13,1, 5,0 Hz, 1H, H5b), 0,89 (s, 9H, *t*-Bu), 0,09 (s, 3H, CH₃), 0,08 (s, 3H, CH₃).
- 15 RMN ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 144,8 (C3), 140,4 (C6), 114,3 (C7), 110,9 (C2), 85,0 (C1), 75,6 (C4), 47,9 (C5), 25,9 (3×CH₃), 18,2 (Cq), -4,6 (2×CH₃).

2- Synthèse du (±)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-iodo-1-vinyl(allyloxy)cyclopent-2-enyl (22)

- 20 A une suspension de NaH (288 mg, 12 mmol) dans du THF anhydre (10 mL) à 0°C sous atmosphère d'argon est ajouté goutte à goutte le composé **(±)-21** (1,7 g, 4,6 mmol). Le mélange est agité pendant 30 min à température ambiante puis refroidi à 0°C. De l'iodure de tétrabutylammonium (TBAI, 0.5 mmol, 198 mg) et du bromure d'allyle (17,3 mmol, 1,5 mL) sont ajoutés à cette température et la solution résultante
- 25 est agitée toute la nuit à température ambiante puis versée à 0°C dans une solution saturée de NaHCO₃ saturé (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'Et₂O et les phases organiques combinées ont été lavées avec de la saumure, séchées (MgSO₄) filtrées, et concentrées sous pression réduite. Le sirop résultant a été purifié par chromatographie sur gel de silice avec un gradient progressif d'acétate d'éthyle (0-5%)
- 30 dans de l'éther de pétrole pour obtenir le composé **(±)-22** (1.6 g, 85%) sous la forme d'une huile incolore.

Composé 22 : Rf= 0.20 (éther de pétrole).

- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, H3), 5,97 (ddt, *J* = 17,1, 10,4, 5,2 Hz, 1H, H9), 5,69 (dd, *J* = 17,3, 10,7 Hz, 1H, H6), 5,36-5,31 (m, 2H, H7_{trans}, H10_{trans}), 5,19 (ddd, *J* = 10,7, 1,1 Hz, 1H, H7_{cis}), 5,15 (ddd, *J* = 10,4, 3,1, 1,5 Hz, 1H, H10_{cis}), 4,63 (ddd, *J* = 7,0, 4,5, 2,1 Hz, 1H, H4), 4,06-3,83 (m, 2H, H8), 2,47 (dd, *J* = 13,8, 7,3 Hz, 1H, H5a), 2,03 (dd, *J* = 13,8, 4,6 Hz, 1H, H5b), 0,89 (s, 9H, *t*-Bu), 0,09 (s,

3H, CH₃), 0,08 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 146,0, (C3), 140,3 (C6), 135,3 (C9), 116,1 (C10), 114,5 (C6), 108,5 (Cq), 89,6 (Cq), 75,5 (C4), 64,3 (C8), 41,8 (C5), 25,9 (3×CH₃), 18,2 (Cq), -4,6 (CH₃), -4,6 (CH₃).

5

3- Synthèse du (±)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-fluoro-1-vinyl(allyloxy)cyclopent-2-enyl (23)

A une solution de composé (±)-22 (3 g, 7,4 mmol) et de *N*-fluorobenzenesulfonimide (NFSI, 5,7 g, 18 mmol) dans du THF anhydre (65 mL) à -78°C est ajouté goutte à goutte du *n*-BuLi (2.5 M dans de l'hexane, 13 mL, 32,5 mmol). Après agitation à -78°C pendant 2h, une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (70 mL) a été ajoutée et le mélange a été réchauffé à température ambiante. La phase aqueuse est extraite par du DCM et les phases organiques combinées sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (DCM) pour donner le composé 23 (±)-23 (660 mg, 30%) sous la forme d'une huile incolore.

Composé 23 : R_f = 0,22 (20% DCM dans de l'éther de pétrole).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,99-5,90 (m, 1H, H₉, H₆), 5,87 (dd, *J* = 17,5, 10,8 Hz, 1H, H₉, H₆), 5,35-5,28 (m, 3H, H_{10a}, H_{7a}, H₃), 5,18-5,13 (m, 2H, H_{10b}, H_{7b}), 4,64-4,59 (m, 1H, H₄), 4,13-4,08 (m, 1H, H_{8a}), 4,00-3,95 (m, 1H, H_{8b}), 2,50 (dd, *J* = 14,2, 7,2 Hz, 1H, H_{5a}), 2,03-1,99 (m, 1H, H_{5b}), 0,89 (s, 9H, *t*-Bu), 0,07 (s, 6H, 2CH₃).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 160, 90 (d, *J* = 290,0 Hz, C₂), 137,59 (d, *J* = 2,4 Hz, C₆), 134,08 (C₉), 115,13 (C₇), 113,95 (C₁₀), 110,50 (d, *J* = 6,3 Hz, C₃), 82,48 (d, *J* = 19,6 Hz, C_q), 66,87 (d, *J* = 12,5 Hz, C₄), 63,98 (C₈), 43,56 (d, *J* = 4,6 Hz, C₅), 24,76 (C *t*-Bu), 17,01 (C_q), -0,01 (CH₃), -5,72 (d, *J* = 3,7 Hz, CH₃), ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129,18.

4- Synthèse di (±)-4-(allyloxy)-3-fluoro-4-vinylcyclopent-2-enol (24)

A une solution agitée de composé (±)-23 (837 mg, 2,8 mmol) dans du THF (15 mL) à 0°C sous une atmosphère d'argon, a été ajouté goutte à goutte une solution de fluorure de tetrabutylammonium (TBAF 1M dans du THF, 4,2 mL, 3,4 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à 0°C pendant 2 heures et les solvants ont été évaporés jusqu'à siccité. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un gradient progressif de méthanol (0-2%) dans du DCM donne le composé (±)-24 (501 mg, 97%) sous la forme d'une huile incolore.

Composé 24 : R_f = 0,37 (2% MeOH dans du DCM).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,03 – 5,80 (m, 2H, H₆, H₉), 5,46 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H,

H2), 5,40 – 5,11 (m, 2H, 2H7, 2H10), 4,71 – 4,56 (m, 1H, H1), 4,16 – 3,90 (m, 2H, 2H8), 2,55 (ddd, $J = 14,4, 7,1, 0,7$ Hz, 1H, H5a), 2,11 – 1,95 (m, 1H, H5b).

5- Synthèse du ($\pm$)-4-(allyloxy)-3-fluoro-4-vinylcyclopent-2-enol (25)

5 A une solution agitée de triphenylphosphine (PPh_3 , 23 mmol, 6,03 g) et d'acide benzoïque (23 mmol, 2,8 g) dans du THF anhydre (10 mL) à température ambiante sous atmosphère d'argon, a été ajoutée une solution de composé ($\pm$)-**24** (850 mg, 4,6 mmol) dans du THF anhydre (10 mL). Après agitation pendant 15 min de l'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD, 23 mmol, 4,5 mL) a été ajouté goutte à

10 goutte. Le mélange a été agité pendant 1 heure, concentré *in vacuo* et filtré au travers d'une compresse de gel de silice. Le tourteau de filtration a été lavé avec du DCM et le filtrat concentré *in vacuo*. Ce composé a été utilisé dans l'étape suivante sans autre purification. A une solution agitée de matériel brut (1g) dans du MeOH (20 mL) a été ajouté du K_2CO_3 anhydre à température ambiante. La réaction a été agitée pendant 3

15 heures et le solvant retiré *in vacuo*. La purification par chromatographie sur gel de silice avec un gradient progressif d'éther (10-20%) dans du DCM donne le composé I (**($\pm$)-25**) (619 mg, 74% à partir du composé ($\pm$)-**24**) sous la forme d'une huile incolore.

Composé 25 $R_f = 0,55$ (20% Et_2O dans du DCM).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,02 (dd, $J = 17,5, 10,8$ Hz, 1H, H6), 5,95-5,86 (ddt, $J = 17,2, 10,6, 5,38$ Hz, 1H, H9), 5,46-5,41 (m, 2H, H2 + H7_{trans}), 5,33-5,26 (m, 2H, H7_{cis} + H10_{trans}), 5,15 (ddd, $J = 10,4, 3,1, 1,4$ Hz, 1H, H10_{cis}), 4,87 (br s, 1H, H1), 3,92 (ddd, $J = 5,3, 2,9, 1,4$ Hz, 2H, H8), 2,59 (ddd, $J = 14,5, 7,0, 0,8$ Hz, 1H, H5a), 2,01 (ddd, $J = 14,5, 2,8, 1,7$ Hz, 1H, H5b).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 164,0 (d, $J = 293,7$ Hz, C3), 138,5 (d, $J = 2,5$ Hz, C6), 134,9 (C9), 116,6 (C7 or C10), 116,6 (C10 or C7), 111,3 (d, $J = 6,9$ Hz, C2), 84,6 (d, $J = 19,2$ Hz, C4), 69,5 (d, $J = 12,2$ Hz, C1), 65,6 (C8), 45,4 (d, $J = 4,3$ Hz, C5).

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3): δ -125,34.

6- Synthèse du ($\pm$)-1-(6-chloro-9H-purin-9-yl)-4-(allyloxy)-3-fluoro-4-vinylcyclopent-2-enyl) (26)

30 A une solution de triphenylphosphine (PPh_3 , 6,3 mmol, 1,7 g) et de 6-chloropurine (6,3 mmol, 980 mg) dans du THF anhydre (5 mL) à température ambiante sous atmosphère d'argon, a été ajouté goutte à goutte de l'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD, 6,3 mmol, 1,3 mL). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante

35 pendant 30 min et une solution de composé (**($\pm$)-25**) (460 mg, 2,5 mmol) dans du THF anhydre (5 mL) a été ajouté à l'aide d'une canule. Après agitation pendant 1 heure le mélange est concentré sous pression réduite et filtré au travers d'un lit de silice. Le

filtrat est récupéré et concentré sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (20% Et₂O dans du DCM) donne le composé **(±)-26** (311 mg, 39%) sous la forme d'une mousse blanche.

Composé 26 R_f = 0,51 (éther de diéthyne).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, MeOD): δ 8,75 (s, 1H, H₂), 8,62 (s, 1H, H₈), 6,05 (dd, *J* = 17,5, 10,8 Hz, 1H, H_{6'}), 5,99-5,86 (m, 1H, H_{9'}), 5,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H_{2'}), 5,75-5,67 (m, 1H, H_{1'}), 5,49 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, H_{7'}_{trans}), 5,41 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H_{7'}_{cis}), 5,28 (ddd, *J* = 17,2, 3,5, 1,7 Hz, 1H, H_{10'}_{trans}), 5,13 (ddd, *J* = 10,5, 3,2, 1,5 Hz, 1H, H_{10'}_{cis}), 4,24-3,99 (m, 2H, H_{8'}), 2,93 (dd, *J* = 14,5, 7,8 Hz, 1H, H_{5'a}), 2,53-2,46 (m, 1H, H_{5'b}).
- 10 RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 166,4 (d, *J* = 268 Hz, C_{3'}), 152,1 (d, *J* = 9 Hz, C₂), 151,2 (Cq), 144,2 (cq), 143,1 (C₈), 136,6 (2C_{Ar}), 135,6 (Cq), 134,3 (d, *J* = 16,5 Hz, Cq), 118,3 (d, *J* = 11,3 Hz, C_{7'}), 117,2 (d, *J* = 22,5 Hz, C_{10'}), 106,5 (m, C_{2'}), 84,1 (m, C_{4'}), 66,4 (d, *J* = 26,3 Hz, C_{8'}), 53,0 (d, *J* = 12,8 Hz, C_{1'}), 43,4 (m, C_{5'}).
- RMN ¹⁹F (282 MHz, MeOD): δ -123,64 (d, *J* = 5,50 Hz).
- 15 MS (ESI>0): *m/z* = 321,09 [M+H]⁺.
- HRMS (ESI>0): calculé pour C₁₅H₁₅N₄O₂Cl: [M+H]⁺ 321,0918; obtenu: 321,0921.

7- Synthèse du (±)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-(allyloxy)-3-fluoro-4-vinylcyclopent-2-enyl) (27)

- 20 Une solution de composé **(±)-26** (311 mg, 0,97 mol) dans de l'ammoniac méthanolique (40 mL) a été traitée à 70°C dans un autoclave en acier inoxydable pendant 20 heures. Les solvants ont été évaporés à sécheresse et le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (10% MeOH dans du DCM) pour donner le composé **(±)-27** (204 mg, 70%) sous forme d'un solide jaune.
- 25 Composé 27 R_f = 0,52 (10% MeOH dans du DCM).
- RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,21 (s, 1H, H₂), 8,20 (s, 1H, H₈), 6,03 (dd, *J* = 17,5, 10,8 Hz, 1H, H_{6'}), 5,91 (ddt, *J* = 17,1, 10,5, 5,3 Hz, 1H, H_{9'}), 5,72 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, H_{2'}), 5,56-5,51 (m, 1H, H_{1'}), 5,48 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H, H_{7'}_{trans}), 5,39 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H_{7'}_{cis}), 5,27 (dq, *J* = 17,1, 1,6 Hz, 1H, H_{10'}_{trans}), 5,11 (dq, *J* = 10,5, 1,6 Hz, 1H, H_{10'}_{cis}), 4,14-4,01 (m, 2H, H_{8'}), 2,91 (dd, *J* = 14,4, 7,9 Hz, 1H, H_{5'a}), 2,36 (ddd, *J* = 14,4, 3,7, 1,4 Hz, 1H, H_{5'b}).
- 30 RMN ¹³C (101 MHz, MeOD): δ 166,7 (d, *J* = 292,1 Hz, C_{3'}), 157,4 (Cq), 153,8 (C₂), 150,4 (Cq), 140,8 (C₈), 137,7 (C_{6'}), 136,1 (C_{9'}), 120,3 (Cq), 117,6 (C_{7'}), 116,6 (C_{10'}), 107,9 (C_{2'}, d, *J* = 12,5 Hz), 85,1 (C_{4'}, d, *J* = 19,0 Hz), 66,8 (C_{8'}, d, *J* = 19,0 Hz), 52,5 (C_{1'}, d, *J* = 12,2 Hz), 43,2 (C_{5'}, d, *J* = 4,0 Hz).
- 35 RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD): δ -124,31.
- UV (EtOH 95) λ_{max} = 261 nm (ε_{max} = 23200).

MS (ESI⁺): $m/z=302,14$ (M+H)⁺.

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₁₅H₁₇N₅FO [M+H]⁺ 302,1417; obtenu: 302,1414.

8- Synthèse du (±)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)-3-fluoro-4-vinylcyclopent-3-enol (28)

- 5 A une solution agitée de composé **(±)-27** (184 mg, 0,61 mmol) dans de l'acide acétique (10 mL) à température ambiante sous atmosphère d'argon, a été ajouté du (Tetrakis(triphenylphosphine) de palladium (Pd(PPh₃)₄, 208 mg, 0,18 mmol). Le mélange a été chauffé à 80°C pendant 1 h et le solvant a été retiré. Les traces d'acide acétique ont été enlevées par distillation azéotropique avec du toluène. La purification par
- 10 chromatographie sur gel de silice (5% MeOH in DCM) donne le composé **(±)-28** (89 mg, 56%) sous la forme d'une poudre blanche.

Composé 28 R_f = 0,36 (10% MeOH dans du DCM).

- RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,20 (s, 1H, H₂), 8,18 (s, 1H, H₈), 6,00 (dd, $J = 17,3, 10,7$ Hz, 1H, H_{6'}), 5,54-5,47 (m, 3H, H_{1'} + H_{2'} + H_{7'}_{trans}), 5,28 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H, H_{7'}_{cis}), 3,01 (dd, $J = 14,8, 8,4$ Hz, 1H, H_{5'a}), 2,30 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H, H_{5'b}).
- 15

RMN ¹³C (101 MHz, MeOD): δ 167,9 (d, $J = 290,5$ Hz, C3'), 157,5 (Cq), 153,3 (C2), 149,8 (Cq), 141,7 (C8), 139,9 (C6'), 120,7 (Cq), 115,7 (C7'), 105,7 (d, $J = 12,8$ Hz, C2'), 79,5 (d, $J = 21,4$ Hz, C4'), 53,7 (d, $J = 12,4$ Hz, C1'), 46,2 (d, $J = 3,4$ Hz, C5').

RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD): δ -129,86.

- 20 UV (EtOH 95): λ_{max} = 261 nm (ε_{max} = 14700).

MS (ESI⁺): $m/z=262,11$ (M+H)⁺.

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₁₂H₁₃N₅FO [M+H]⁺ 262,1104; obtenu: 262,1104.

- 9- Synthèse du (±)-N'(9-(4-hydroxy-4-vinyl-3-fluoro-2-enyl)-9H-purin-6-yl)-N,N-dimethylformimidamide (29)
- 25

- A une solution agitée de composé **(±)-28** (115 mg, 0,44 mmol) dans du DMF anhydre (2 mL) sous atmosphère d'argon a été ajouté du *N,N*-dimethylformamide diméthyl acetal (170 µL, 1,9 mmol) à température ambiante. Le mélange a été chauffé à 50°C pendant 4 heures puis concentré *in vacuo*. Le résidu a été purifié par chromatographie
- 30 sur gel de silice (5% MeOH in DCM) pour donner le composé **(±)-29** (129 mg, 93%) sous la forme d'une mousse blanche.

Composé 29 R_f = 0,22 (10% MeOH dans du DCM).

- RMN ¹H (300 MHz, MeOD): δ 8,93 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,01 (dd, $J = 17,3, 10,7$ Hz, 1H, H_{6'}), 5,55-5,52 (m, 1H, H_{2'}), 5,51-5,49 (m, 1H, H_{1'}), 5,49 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H, H_{7'}_{trans}), 5,29 (dd, $J = 10,7, 0,9$ Hz, 1H, H_{7'}_{cis}), 3,25 (s, 3H, CH₃), 3,24 (s, 3H, CH₃), 3,03 (dd, $J = 14,8, 8,4$ Hz, 1H, H_{5'a}), 2,31 (dt, $J = 14,8, 2,4$ Hz, 1H, H_{5'b}).
- 35

RMN ¹³C (75 MHz, MeOD): δ 168,0 (d, $J = 290,8$ Hz, C3'), 161,4 (Cq), 160,3 (N=CH-

N), 152,9 (C2), 151,8 (Cq), 143,3 (C8), 139,9 (C6'), 127,1 (Cq), 115,7 (C7'), 105,7 (d, $J = 12,8$ Hz, C2'), 79,6 (d, $J = 21,3$ Hz, C4'), 53,6 (d, $J = 12,5$ Hz, C1'), 46,2 (d, $J = 4,2$ Hz, C5'), 40,5 (CH₃), 33,3 (CH₃).

RMN ¹⁹F (282 MHz, MeOD): δ -129,69 (m).

5 UV (EtOH 95): $\lambda_{\max} = 231$ nm ($\epsilon_{\max} = 12500$), $\lambda_{\max} = 312$ nm ($\epsilon_{\max} = 29000$).

MS (ESI⁺): $m/z = 317,15$ (M+H)⁺.

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₁₅H₁₈N₆FO [M+H]⁺ 317,1526; obtenu: 317,1528.

10 10- Synthèse du (±)-diethyl(4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-vinyl-2-fluorocyclopent-2-enyloxy)methylphosphonate (30)

A une solution agitée de composé (±)-29 (130 mg, 0,41 mmol) dans du THF anhydre (3 mL) à 0°C sous atmosphère d'argon a été ajoutée goutte à goutte du *tert*-butoxyde de lithium (LiOtBu, 0,721 mL, 1,58 mmol). Après agitation pendant 1 heure à 0°C du diethyl *p*-toluene sulfonyloxymethyl phosphonate (830 mg, 2.6 mmol) a été ajouté et le
15 mélange a été agité à 40°C pendant 2 jours. Quelques gouttes d'acide acétique ont été ajoutées et le mélange a été concentré in vacuo. Le produit brut a été solubilisé dans une solution d'acide acétique/eau/MeOH (9/1/1). Une purification partielle par chromatographie sur gel de silice avec un gradient progressif de MeOH (2-10%) dans du DCM donne le composé (±)-30 sous la forme d'une mousse blanche. Ce composé
20 est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

Composé 30 : Rf= 0,25 (5% MeOH dans du DCM).

RMN ¹H (300 MHz, MeOD): δ 8,23 (s, 1H, H2), 8,21 (s, 1H, H8), 6,04 (dd, $J = 17,5$, 10,9 Hz, 1H, H6'), 5,78 (s, 1H, H2), 5,56-5,52 (m, 1H, H1), 5,54 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H, H7_{trans}), 5,46 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H, H7_{cis}), 4,19-4,06 (m, 4H, 2×CH₂), 4,12-4,06 (m, 1H, OCH₂P), 3,91-3,85 (m, 1 H, OCH₂P), 2,94 (dd, $J = 14,6$, 8,0 Hz, 1H, H5'b), 2,48 (dd, $J = 14,6$, 3,3 Hz, 1H, H5'a), 1,31 (t, $J = 7,2$, 6H, 2×CH₃).

RMN ³¹P (162 MHz, MeOD): δ 21,92.

RMN ¹⁹F (282 MHz, MeOD): δ -125,44.

30 11- Synthèse de l'acide (±)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-vinyl-3-fluorocyclopent-2-enyloxy)methylphosphonique (31)

A une solution agitée de phosphonate ester (±)-30 (44 mg, 0,11 mmol) dans du DMF anhydre (2 mL) à 0°C sous une atmosphère d'argon a été ajoutée goutte à goutte du bromure de trimethylsilyle (700 μ L, 5,2 mmol).

35 La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures puis neutralisée avec une solution aqueuse de TEAB (1 M, pH 7) et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur colonne en phase inverse du résidu avec un mélange

H₂O/MeOH (100/0 to 95/5), suivie d'un échange d'ions sur DOWEX 50WX2 (forme Na⁺) et lyophilisation donne le composé 31 (22 mg, 31%) sous la forme d'un solide blanc.

Composé 31 : R_f = 0,19 (*i*PrOH/NH₄OH/H₂O : 7/2/1).

5 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 8,26 (s, 1H, H2), 8,13 (s, 1H, H8), 6,05 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H, H6'), 5,75 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H2'), 5,52 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H, H7'_{trans}), 5,45-5,41 (m, 1H, H1'), 5,45 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H, H7'_{cis}), 3,64-3,52 (m, 2H, CH₂), 2,94 (dd, *J* = 14,6, 8,0 Hz, 1H, H5a), 2,29 (dd, *J* = 14,6, 3,6 Hz, 1H, H5b).

10 RMN ¹³C (101 MHz, D₂O): δ 166,57 (d, *J* = 290,4, C3'), 157,10 (Cq), 153,73 (C2), 150,81 (Cq), 143,39 (C8), 137,85 (C6'), 121,00 (Cq), 120,44 (C7'), 109,71 (d, *J* = 12,4, C3'), 87,57 (dd, *J* = 18,8, 14,1, C4'), 62,94 (d, *J* = 159,1, OCH₂P), 53,81 (d, *J* = 12,2, C1'), 43,20 (C5').

RMN ³¹P (162 MHz, D₂O): δ 18,26.

RMN ¹⁹F (376 MHz, D₂O): δ -120,93.

UV (EtOH 95): λ_{max} = 261 nm (ε_{max} = 13600).

15 MS (ESI⁺): *m/z* = 356,09 [M+H]⁺.

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₁₃H₁₅N₅O₄PFNa [M+H]⁺ 378,0743; obtenu: 378,0746.

L'ensemble des réactions susmentionnées conduit à l'obtention d'un mélange racémique de sel de sodium de composés 1a6A et 1b6A, où Z₁ et Z₂ sont H.

20

Les 11 étapes susmentionnées sont résumées dans le schéma réactionnel 4 ci-après.

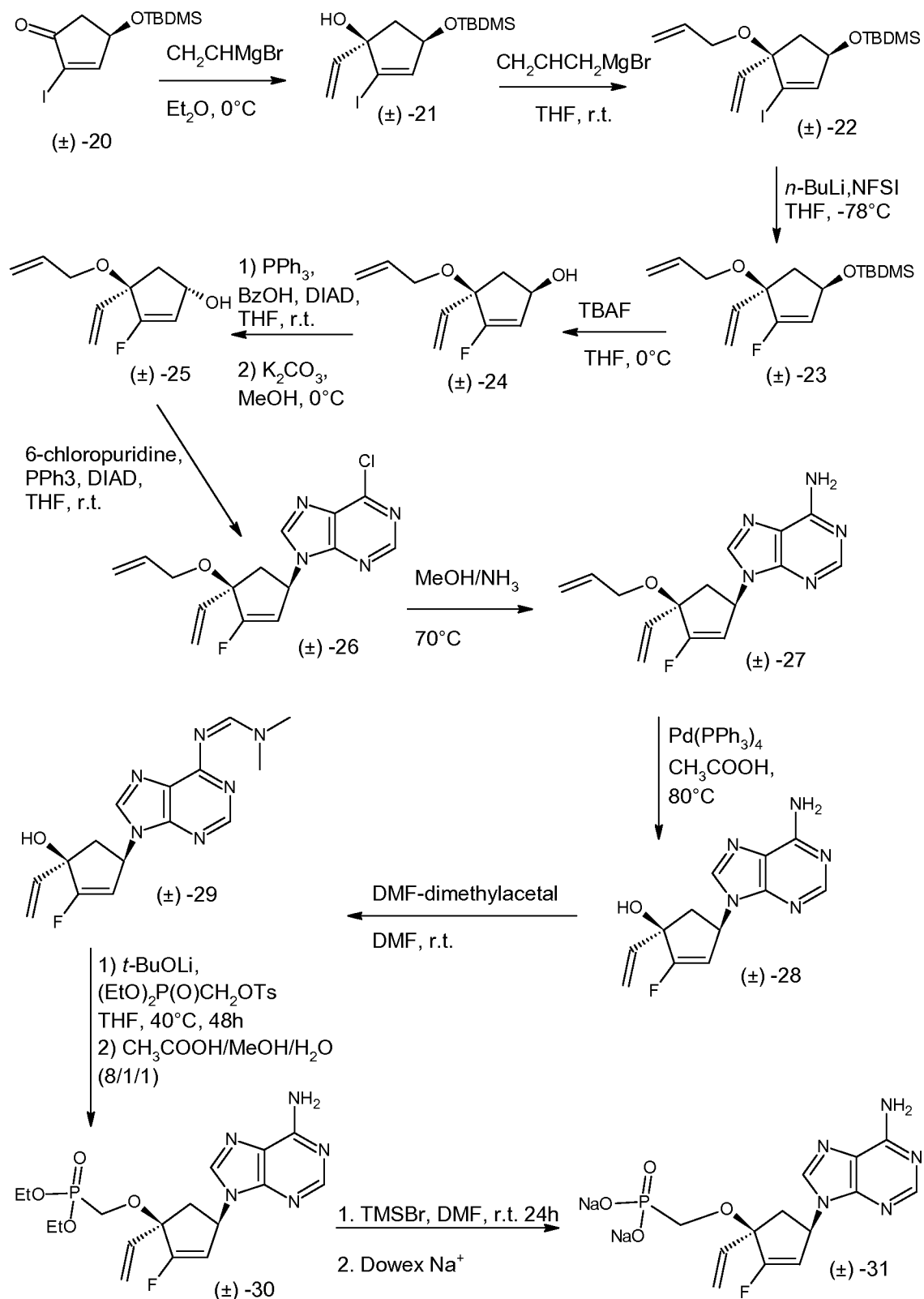


Schéma 4

Exemple 6 : synthèse d'un racémate de composés uracile selon l'invention.**1- Synthèse du ((4-azido-2-fluorocyclopent-2-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane ($\pm$)-32**

A un mélange de composé ($\pm$)-5 (1,147 g, 3,22 mmol, 1 eq) et de PPh₃ (2,52 g, 9,61 mmol, 3 eq) dans du THF (30 mL) et du CH₂Cl₂ (30 mL) à 0°C a été ajouté du DPPA (2 mL, 9,31 mmol, 2,9 eq) et du DIAD (1,8 mL, 9,14 mmol, 2.8 eq). Le mélange réactionnel a été agité à 0°C pendant 30 min puis concentré sous pression réduite. Le résidu a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (PE/CH₂Cl₂ 100:0 à 85:15), pour donner le composé ($\pm$)-32 (825 mg, 67% de production) sous la forme d'une huile jaunâtre. Du fait de son instabilité, le composé ($\pm$)-32 a été très vite engagé dans l'étape suivante.

Composé 32 R_f = 0.75 (PE/EtOAc 7:3).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 7,69-7,65 (m, 4H, ArH), 7,48-7,37 (m, 6H, ArH), 5,29 (dd, J = 2,5, 0,5 Hz, 1H, H3), 4,91-4,86 (m, 1H, H1), 4,49-4,42 (m, 1H, H4), 2,20 (dddd, J = 14,4, 7,6, 3,9, 0,9 Hz, 1H, H5a), 1,97 (dddd, J = 14,4, 7,2, 2,5, 1,1 Hz, 1H, H5b), 1,08 (s, 9H, 3xCH₃).

2- Synthèse du 4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-fluorocyclopent-2-enamine ($\pm$)-33

A une solution de composé ($\pm$)-32 (825 mg, 2,16 mmol, 1 eq) dans du THF (70 mL) à 0°C est ajouté goutte à goutte du LiAlH₄ en solution dans le THF (1M in THF, 3,3 mL, 3,3 mmol, 1,5 eq). Le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante et agité pendant 30 min. 15 mL de THF/H₂O (9/1 v/v) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est filtré sur une petite ouate de célite et de gel de silice, lavée avec du MeOH, et le filtrat a été concentré sous pression réduite pour donner le composé ($\pm$)-33 (646 mg, 84% de production) sous la forme d'une huile incolore.

Composé 33 R_f = 0,3 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 7,69-7,66 (m, 4H, ArH), 7,43-7,35 (m, 6H, ArH), 5,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H2), 4,86-4,85 (m, 1H, H4), 4,07-4,04 (m, 1H, H1), 2,25-2,19 (m, 1H, H5a), 1,69-1,61 (m, 3H, H5b and NH2), 1,07 (s, 9H, CH₃ x3).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 161,5 (d, J = 287 Hz, C3), 134,0 (CAr), 133,9 (CAr), 132,0 (Cq), 131,5 (Cq), 127,9 (CAr x2), 125,8 (CAr), 125,7 (CAr), 109,3 (d, J = 6,8 Hz, C2), 70,7 (d, J = 21,5 Hz, C4), 48,7 (d, J = 9,8 Hz, C1), 41,7 (d, J = 6,5 Hz, C5), 25,0 (CH₃ x3), 17,3 (Cq).

RMN ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) : δ -127,2.

3- Synthèse du (E)-N-((4-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-fluorocyclopent-2-en-1-yl)carbamoyle)-3-ethoxyacrylamide ($\pm$)-34

Du chlorure de (E)-3-éthoxyacryloyl (280 mg, 2,08 mmol, 4 eq) a été ajouté à une suspension de AgOCN (465 mg, 3,12 mmol, 6 eq) dans du toluène anhydre (4 mL). Le mélange a été mis au reflux pendant 30 min puis refroidi à température ambiante et filtré sur celite. Le filtrat a été ajouté goutte à goutte à -20°C à une solution d'amine (**±**)-**33** (184 mg, 0,52 mmol, 1 eq) dans du DMF anhydre (7 mL). Le mélange réactionnel a été laissé revenir à température ambiante et agité pendant 5h. Les solvants ont été évaporés sous pression réduite et le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (PE to PE/EtOAc 60:40) pour donner le composé (**±**)-**34** (252 mg, 98% de production) sous la forme d'une huile incolore.

10 Rf = 0,24 (PE/EtOAc 7/3).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : δ 9,24 (s, 1H, NH), 8,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H, NH), 7,68-7,64 (m, 4H, ArH), 7,58 (d, J = 12,2 Hz, 1H, H₃), 7,45-7,35 (m, 6H, ArH), 5,28-5,25 (m, 2H, H₂ and H₂'), 4,96-4,94 (m, 1H, H₁'), 4,87-4,85 (m, 1H, H₄'), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂ Et), 2,30 (ddd, J = 14, 7,9, 2,9 Hz, 1H, H₅'a), 1,88 (ddd, J = 14, 7,3, 3,3 Hz, 1H, H₅'b), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃ Et), 1,07 (s, 9H, CH₃ x3).

15 RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) : δ 168,2 (CO), 164,8 (d, J = 287 Hz, C₃'), 163,0 (C₃), 154,8 (CO), 139,9 (CAr x2), 133,7 (Cq), 133,3 (Cq), 130,0 (CAr x 2), 127,9 (CAr), 127,8 (CAr), 107,2 (d, J = 10,2 Hz, C₂'), 97,7 (C₂), 72,1 (d, J = 21,1 Hz, C₄'), 67,7 (CH₂ Et), 49,0 (d, J = 11,5 Hz, C₁'), 41,0 (d, J = 5,1 Hz, H₅'), 26,9 (CH₃ x3), 19,3 (Cq), 14,6 (CH₃ Et).

20 RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376 MHz) : δ -124,4.

HRMS (ESI-): calculé pour C₂₇H₃₂FN₂O₄Si [M-H]- 495,2115; obtenu: 495,2116.

4- trans -1-(3-Fluoro-4-hydroxycyclopent-2-en-1-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (±**)-**

25 **35**

De l'acide chlorhydrique (solution aqueuse 2N, 3,9 mL, 7,33 mmol, 3 eq) a été ajouté à une solution de composé (**±**)-**34** (1,2 g, 2,43 mmol, 1 eq) dans de l' EtOH (35 mL). Le mélange réactionnel a été mis au reflux toute la nuit, puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite. Le matériel brut a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (CH₂Cl₂ à CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner le composé (**±**)-**35** (401 mg, 78% de production) sous la forme d'une mousse blanche.

30 Composé 35 : Rf = 0,34 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

35 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) : δ 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H₆), 5,80-5,55 (m, 2H, H₅ and H₁'), 5,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H₂'), 4,92-4,88 (m, 1H, H₄'), 2,34 (dddd, J = 14,8, 8,2, 3,2, 1,3 Hz, 1H, H₅'a), 2,19 (ddd, J = 14,8, 7,5, 3,6 Hz, 1H, H₅'b).

RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) : δ 168,5 (d, J = 288 Hz, C₃'), 166,4 (CO), 152,7 (CO), 143,2 (C₆), 105,8 (d, J = 13,0 Hz, C₂'), 102,8 (C₅), 71,1 (d, J = 21,4 Hz, C₄'), 57,5 (d, J

= 12,0 Hz, C1'), 40,1 (d, J = 5,7 Hz, C5').

RMN ^{19}F (CD_3OD , 376 MHz) : δ -123,35.

HRMS (ESI $^-$): calculé pour $\text{C}_9\text{H}_8\text{FN}_2\text{O}_3$ [M-H] $^-$ 211,0519; obtenu: 211,0519.

UV (EtOH 95) λ_{max} = 265 nm (ϵ_{max} = 9800).

5

5- Synthèse du cis -1-(3-Fluoro-4-hydroxycyclopent-2-en-1-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione ($\pm$)-36

Du DIAD (1,67 mL, 8,51 mmol, 5 eq) a été ajouté goutte à goutte à une solution de composé ($\pm$)-35 (361 mg, 1,7 mmol, 1 eq), de PPh_3 (2,23 g, 8,51 mmol, 5 eq) et d'acide benzoïque (1,09 g, 8,51 mmol, 5 eq) dans du THF anhydre (37 mL) à 0°C. Le mélange a été laissé revenir à température ambiante et agité pendant 1h, puis les solvants ont été évaporés sous pression réduite. Le résidu a été dissous dans du MeOH (37 mL), du K_2CO_3 (588 mg, 4,25 mmol, 2,5 eq) a été ajouté et la solution a été agitée à température ambiante pendant 4h. Les solvants ont été évaporés sous pression réduite et le matériel brut a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 93/7) pour donner le composé ($\pm$)-36 (336 mg, 93%) sous la forme d'un solide blanc.

Composé 36 : R_f = 0,39 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) : δ 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H6), 5,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H5), 5,42-5,39 (m, 2H, H2' and H1'), 5,78-5,76 (m, 1H, H4'), 3,11-3,03 (m, 1H, H5'a), 1,67-1,61 (m, 1H, H5'b).

RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) : δ 166,5 (CO), 165,2 (d, J = 286 Hz, C3'), 152,2 (CO), 143,3 (C6), 105,0 (d, J = 13,1 Hz, C2'), 102,1 (C5), 68,6 (d, J = 21,4, C4'), 54,0 (d, J = 11,5 Hz, C1'), 37,8 (d, J = 5,6 Hz, C5').

RMN ^{19}F (CD_3OD , 376 MHz) : δ -123,05.

HRMS (ESI $^-$): calculé pour $\text{C}_9\text{H}_8\text{FN}_2\text{O}_3$ [M-H] $^-$ 211,0519; obtenu: 211,0520.

UV (EtOH 95) λ_{max} = 264 nm (ϵ_{max} = 8000).

6- Synthèse du ((4-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-fluorocyclopent-2-en-1-yl)oxy)methylphosphonic acid ($\pm$)-37

A une solution de composé ($\pm$)-36 (26 mg, 0,123 mmol, 1 eq) dans du DMF anhydre (0,5 mL) a été ajoutée une suspension de NaH (60% dans de l'huile minérale, 25 mg, 0,625 mmol, 5,2 eq) dans du DMF (0,5 mL). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 15 minutes puis une solution de diethyl-(tosyloxymethyl)phosphonate (47 mg, 0.146 mmol, 1.2 eq) a été ajoutée. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 3 jours, puis du AcOH (50 μL) a été ajouté et les solvants ont été évaporés sous pression réduite.

Le résidu obtenu est dissous dans du DMF anhydre (1,5 mL) et du TMSBr (80 μ L, 0,617 mmol, 5 eq) est ajouté goutte à goutte à 0°C. La solution est agitée à température ambiante pendant 16h jusqu'à l'ajout complémentaire de TMSBr (80 μ L, 0,617 mmol, 5 eq). Après 4 h d'agitation supplémentaire, du TMSBr (160 μ L, 1,3 mmol, 10 eq) est à nouveau ajouté et le mélange est laissé sous agitation 4h à température ambiante avant l'ajout de TEAB (1M) jusqu'à ajustement du pH à 7. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et la purification par chromatographie en phase inverse sur une colonne RP-18 (H₂O à H₂O/MeOH 80/20) suivi d'une chromatographie sur colonne sur un gel de silice (iPrOH/NH₄OH/H₂O: 7/2/1) donne le phosphonate ($\pm$)-**37** (9mg, 24%).

Composé 37 R_f = 0.15 (iPrOH/NH₄OH/H₂O: 7/2/1).

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) : δ 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H6), 5,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H5), 5,51-5,40 (m, 2H, H1' and H3'), 4,63 (dd, J = 7,4, 2,8 Hz, 1H, H4'), 3,71 (d, J = 9,2 Hz, 2H, CH₂P), 3,00 (ddd, J = 15,9, 7,9, 7,9 Hz, 1H, H5'a), 1,97-1,73 (m, 1H, H5'b).

RMN ¹³C (D₂O, 100 MHz) : δ 166,5 (CO), 164,5 (d, J = 286 Hz, C2'), 152,2 (CO), 143,7 (C6), 106,7 (C3'), 102,15 (C5), 78,5 (C1'), 65,2 (CH₂P), 53,8 (C4'), 34,9 (C5'),

RMN ¹⁹F (D₂O, 376 MHz) : δ -120,7.

RMN ³¹P (162 MHz, D₂O): δ 14,7.

HRMS (ESI⁻): calculé pour C₁₀H₁₁FN₂O₆P [M-H]⁻ 305,03391; obtenu: 305,0341.

L'ensemble des réactions susmentionnées conduit à l'obtention d'un mélange racémique de composés 1a2U et 1b2U, où Z₁ et Z₂ sont H.

Les 6 étapes susmentionnées sont résumées dans le schéma réactionnel 5 ci-après.

49

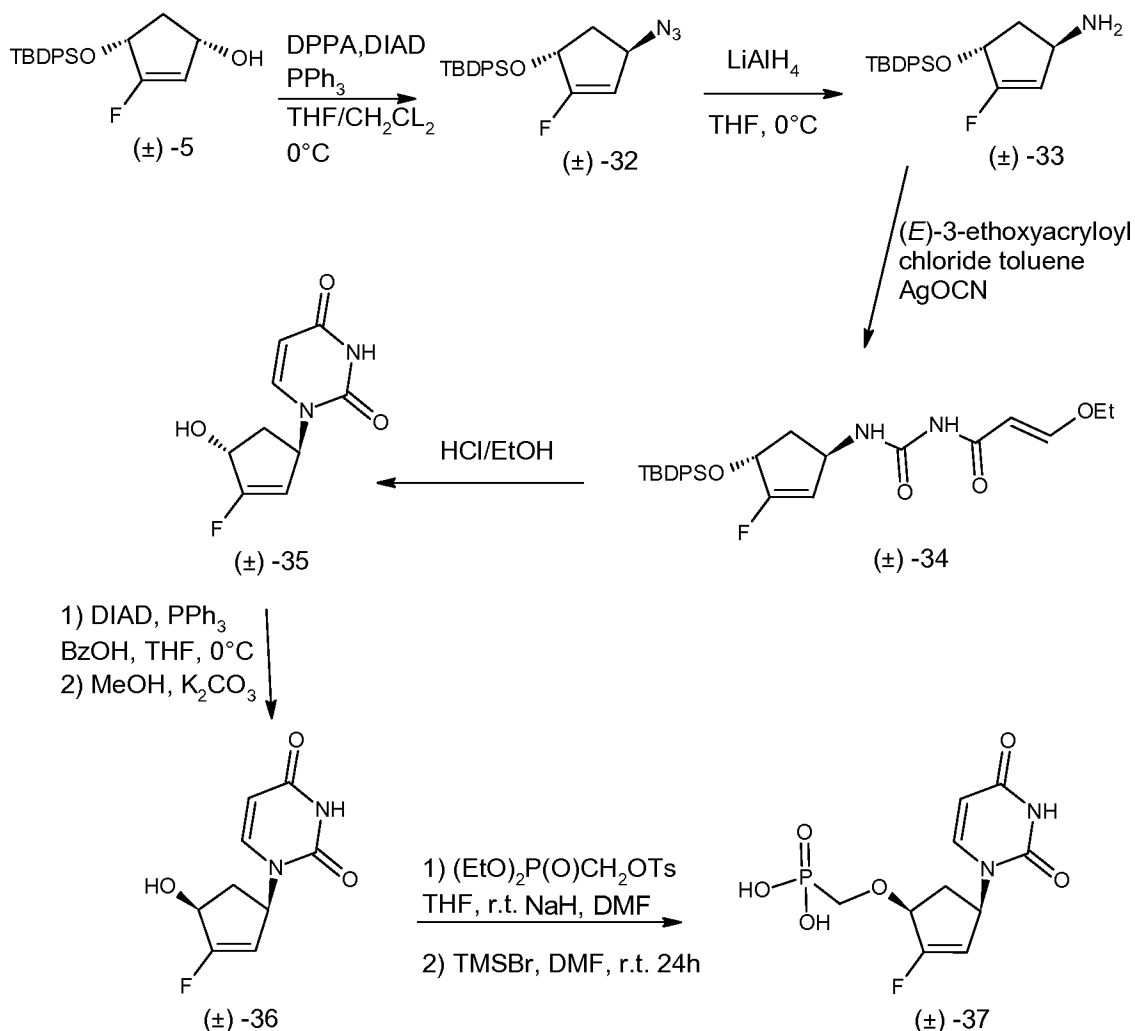


Schéma 5

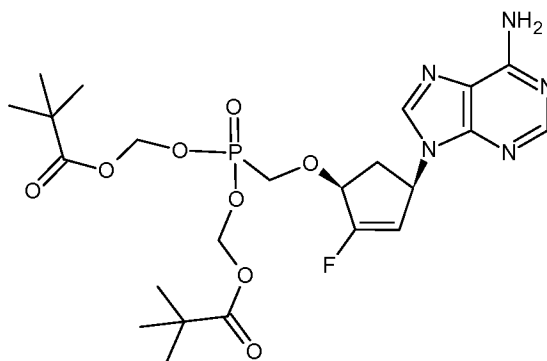
Exemple 7 : synthèse d'une prodrogue.

5 Synthèse du bis-(Pivaloyloxymethyl)-((1S,4R)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-fluorocyclopent-2-en-1-yl)oxymethyl-phosphonate (1'S,4'R)-38

Avant la réaction, le phosphate correspondant a été converti en un sel de tetrabutylammonium selon la procédure suivante : Le phosphonate a été suspendu dans de l'eau et une résine DOXEW H^+ a été ajoutée jusqu'à un $\text{pH}=2$ à 3. La suspension a été filtrée et le filtrat a été additionné goutte à goutte avec du Bu_4NOH (40% dans de l' H_2O) jusqu'à pH 7 à 8. Le résidu a été lyophilisé et séché toute la nuit (dans un dessiccateur contenant du P_2O_5), pour donner un sel de tetrabutylammonium sous la forme d'un solide blanc.

15 Du NEt_3 (44 μL , 0,32 mmol, 2 eq) a été ajouté à une solution de phosphonate (sel $3\text{xBu}_4\text{N}^+$, 175 mg, 0,159 mmol, 1eq) dans du DMF anhydre (0,6 mL). La solution a été agitée à température ambiante pendant 30 min jusqu'à l'ajout de pivalate de chlorométhyle (115 μL , 0,80 mmol, 5 eq). Le mélange réactionnel a été agité à

température ambiante pendant 5 jours puis arrêtée par l'ajout d'eau (5 mL) et de CH_2Cl_2 (5 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du CH_2Cl_2 (3x 5 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées (MgSO_4), filtrées et concentrées. La purification par chromatographie flash sur gel de silice (CH_2Cl_2 à 5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 96/4) donne la prodrogue bis-POM- (1'S,4'R)-**38** (27 mg, 30% de production) sous la forme d'une huile incolore.

(1'S,4'R)-**38**

10 composé **38** : R_f = 0,29 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5).

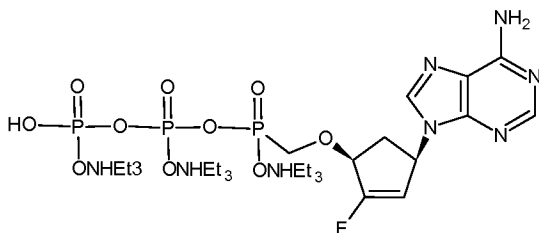
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (s, 1H, H2), 8,01 (s, 1H, H8), 5,75-5,65 (m, 6H, 2x OCH_2O and NH_2), 5,62-5,56 (m, 1H, H1'), 5,51 (d, J = 2,7 Hz, 1H, H3'), 4,60 (dd, J = 7,4, 2,3 Hz, 1H, H4'), 4,05 (ddd, J = 37,8, 14, 8,5 Hz, 2H, CH_2P), 3,06 (ddd, J = 15,4, 7,8, 7,8 Hz, 1H, H5'a), 2,05 (ddd, J = 7,3, 5,2, 2,6 Hz, 1H, H5'b), 1,22 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
 15 1,21 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Exemple 8 : synthèse d'un composé triphosphate

Synthèse du ((1S,4R)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-fluorocyclopent-2-enyloxy)methylphosphonic diphosphoric anhydride (trisodium salt) (+)-**39**

20 A une solution de phosphonate (forme HNET_3^+ , 48 mg, 0,112 mmol, 1 eq) dans du DMF anhydre (3,9 mL) a été ajouté du CDI (123 mg, 0,759 mmol, 6.8 eq). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 24h, puis du pyrophosphate (forme Bu_3NH^+ , solution 0,786M dans du DMF, 0,78 mL, 0,613 mmol, 5.5 eq) a été ajouté. Après agitation à température ambiante pendant 20h, la réaction a été arrêtée par
 25 addition de 1M de TEAB (5,6 mL) et diluée dans l'eau (50 mL). La phase aqueuse a été lavée avec de l'EtOAc (3x30mL) et concentrée sous pression réduite. La purification par chromatographie sur colonne DEAE-Sephadex (gradient TEAB 0.001M à 0.6M) suivi par une chromatographie en phase inverse sur RP-18 (gradient 100% TEAB 0.1M à 100% $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 80:20) donne l'analogue triphosphate (+)-**39** (forme $3\text{xEt}_3\text{NH}^+$, 62

mg, 70% de production) sous la forme d'un solide blanc.



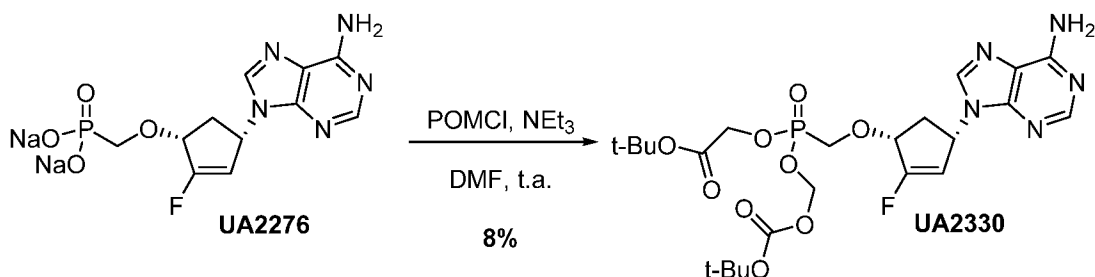
-39

Ia2U - 2P

Composé 39 :

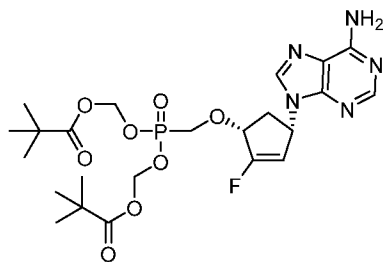
- 5 RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 8,30 (s, 1H, H2), 8,24 (s, 1H, H8), 5,68 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, H3'), 5,58-5,47 (m, 1H, H1'), 3,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, OCH_2P), 3,26-3,09 (m, 1H, H5'a), 2,13 (ddd, $J = 8,1, 5,5, 3,2$ Hz, 1H, H5'b), (*signal H4' sous le pic H₂O*).
- RMN ^{13}C (101 MHz, D_2O): δ 164,3 (d, $J = 286,6$ Hz, C2'), 155,5 (Cq), 152,3 (C2), 148,6 (Cq), 140,9 (C8), 118,7 (Cq), 107,0 (d, $J = 12,0$ Hz, C3'), 78,9 (dd, $J = 21,0, 12,7$ Hz, C1'), 65,6 (d, $J = 164,2$ Hz, OCH_2P), 51,9 (d, $J = 11,5$ Hz, C4'), 36,2 (C5').
- 10 RMN ^{31}P (162 MHz, D_2O): δ 7,98 (d, $J = 25,7$ Hz), -9,06 (d, $J = 20,1$ Hz), -22,68 (dd, $J = 23,8, 20,5$ Hz).
- RMN ^{19}F (D_2O , 376,5 MHz): δ -122,1.
- UV (H_2O) $\lambda_{\text{max}} = 260$ nm ($\epsilon_{\text{max}} = 14000$)
- 15 HRMS (ESI^+): calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{P}_3\text{F}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 487,9938; obtenu: 487,9937
- $[\alpha]_{\text{D}} = +23,0$ ($c = 0,48$, H_2O)

Exemple 9 : synthèse d'une prodrogue en série L (énantiopur).



20

Synthèse du bis-(Pivaloyloxyméthyl)-((1'R,4'S)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-fluorocyclopent-2-en-1-yl)oxyméthyl-phosphonate UA2330 (énantiopur)

**UA2330**

Du NEt₃ (72 μ L, 0,52 mmol) a été ajouté à une solution de composés UA2276 (sel de HNEt₃, 108 mg, 0.25 mmol) dans du DMF déshydraté (1 mL). La solution a été agitée à température ambiante pendant 30 min jusqu'à l'ajout de pivalate de chlorométhyle (186 μ L, 1,28 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 5 jours puis la réaction arrêtée par ajout d'eau (5 mL) et de CH₂Cl₂ (5 mL). Les phases ont été séparées et la couche aqueuse a été extraite avec du CH₂Cl₂ (3x5 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées. La purification a été réalisée par chromatographie flash sur gel de silice (CH₂Cl₂ à CH₂Cl₂/MeOH 96/4) pour obtenir du bis-POM-prodrogue **UA2330** sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (s, 1H, H₂), 8,02 (s, 1H, H₈), 5,86 (br,s, 2H, NH₂), 5,78 – 5,64 (m, 4H, 2xOCH₂O), 5,64 – 5,54 (m, 1H, H_{4'}), 5,51 (d, J = 2,7 Hz, 1H, H_{3'}), 4,60 (dd, J = 7,5, 2,3 Hz, 1H, H_{1'}), 4,11 (dd, J = 14,0, 8,4 Hz, 1H, CH_aH_bP), 3,99 (dd, J = 14,0, 8,6 Hz, 1H, CH_aH_bP), 3,06 (ddd, J = 15,4, 7,8 Hz, 1H, H_{5'a}), 2,05 (ddd, J = 15,1, 4,9, 2,5 Hz, 1H, H_{5'b}), 1,22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,20 (s, 9H, C(CH₃)₃)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 176,8 (C=O), 164,6 (d, J = 289,5 Hz, C_{2'}), 155,4 (C_q), 152,8 (C₂), 149,5 (C_q), 139,0 (C₈), 119,6 (C_q), 107,5 (d, J = 11,6 Hz, C_{3'}), 82,8 (OCH₂O), 79,3 (dd, J = 20,5, 10,8 Hz, C_{1'}), 64,4 (d, J = 167,6 Hz, CH₂P), 51,1 (d, J = 10,6 Hz, C_{4'}), 38,7 (C_q), 37,3 (d, J = 5,1 Hz, C_{5'}), 26,8 (CH₃)

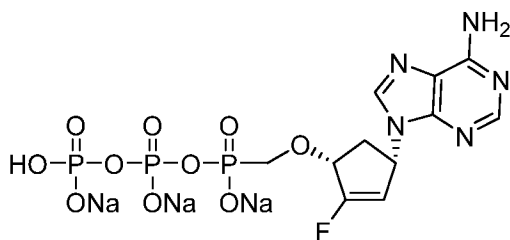
RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ 20,16

RMN ¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃): δ -119,94

UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ = 260nm ($\epsilon_{\max}$ = 7000)

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₂₃H₃₄N₅O₈FP [M+H]⁺ 558,2129; obtenu 558,2132

Exemple 10 : Synthèse du triphosphate d'adénine en serie L (énantiopur)

**UA2290**

((1R,4S)-4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-fluorocyclopent-2-enyloxy)methylphosphonic diphosphoric anhydride (trisodium salt) **UA2290**

En utilisant la procédure décrite pour le composé (+/-)-39 (exemple 8), l'analogue triphosphate **UA2290** (forme $3x\text{Bu}_4\text{N}^+$, 28 mg, rendement 27%) a été obtenu sous la
5 forme d'un solide blanc.

Un aliquot de ce composé a été converti en sel trisodique par chromatographie Dowex (Na^+) pour sa caractérisation et les études biologiques.

RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 8,29 (s, 1H, H2), 8,26 (s, 1H, H8), 5,68 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H, H3'), 5,50 (m, 1H, H1'), 3,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, OCH_2P), 3,24-3,13 (m, 1H, H5'a),
10 2,14-2,10 (m, 1H, H5'b), (H4' signal sous le pic H_2O)

RMN ^{13}C (101 MHz, D_2O): δ 164,2 (d, $J = 284$ Hz, C2'), 155,5 (Cq), 152,3 (C2), 148,5 (Cq), 140,8 (C8), 118,6 (Cq), 107,0 (d, $J = 12$ Hz, C3'), 78,8 (dd, $J = 21, 13$ Hz, C1'), 65,6 (d, $J = 164$ Hz, OCH_2P), 51,9 (d, $J = 12$ Hz, C4'), 36,2 (C5'),

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O): δ 8,00 (d, $J = 25,9$ Hz), -8,67 (d, $J = 19,4$ Hz), -22,47 (dd,
15 $J = 22,7, 21,1$ Hz),

RMN ^{19}F (D_2O , 376,5 MHz): δ -122,1,

UV (H_2O) $\lambda_{\text{max}} = 260$ nm ($\epsilon_{\text{max}} = 14400$)

HRMS (ESI+): calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{P}_3\text{F}$ [M-H] $^-$ 487,9938; obtenu: 487,9940

$[\alpha]_{\text{D}}$ = -22,2 ($c = 0,45$, H_2O)

20

Exemple 11 : Synthèse de dérivés racémiques d'adénine 4'-substitués

Le composé (+/-)-6, est obtenu à partir du composé (+/-)-5 (cf schéma 1 ci-dessus).
A partir de (+/-)-5, la synthèse développée est identique à celle de la série énantio pure indiquée dans le schéma 2 du brevet permettant dans ce schéma 2 d'obtenir le
25 composé énantio pur (-)-12.

54

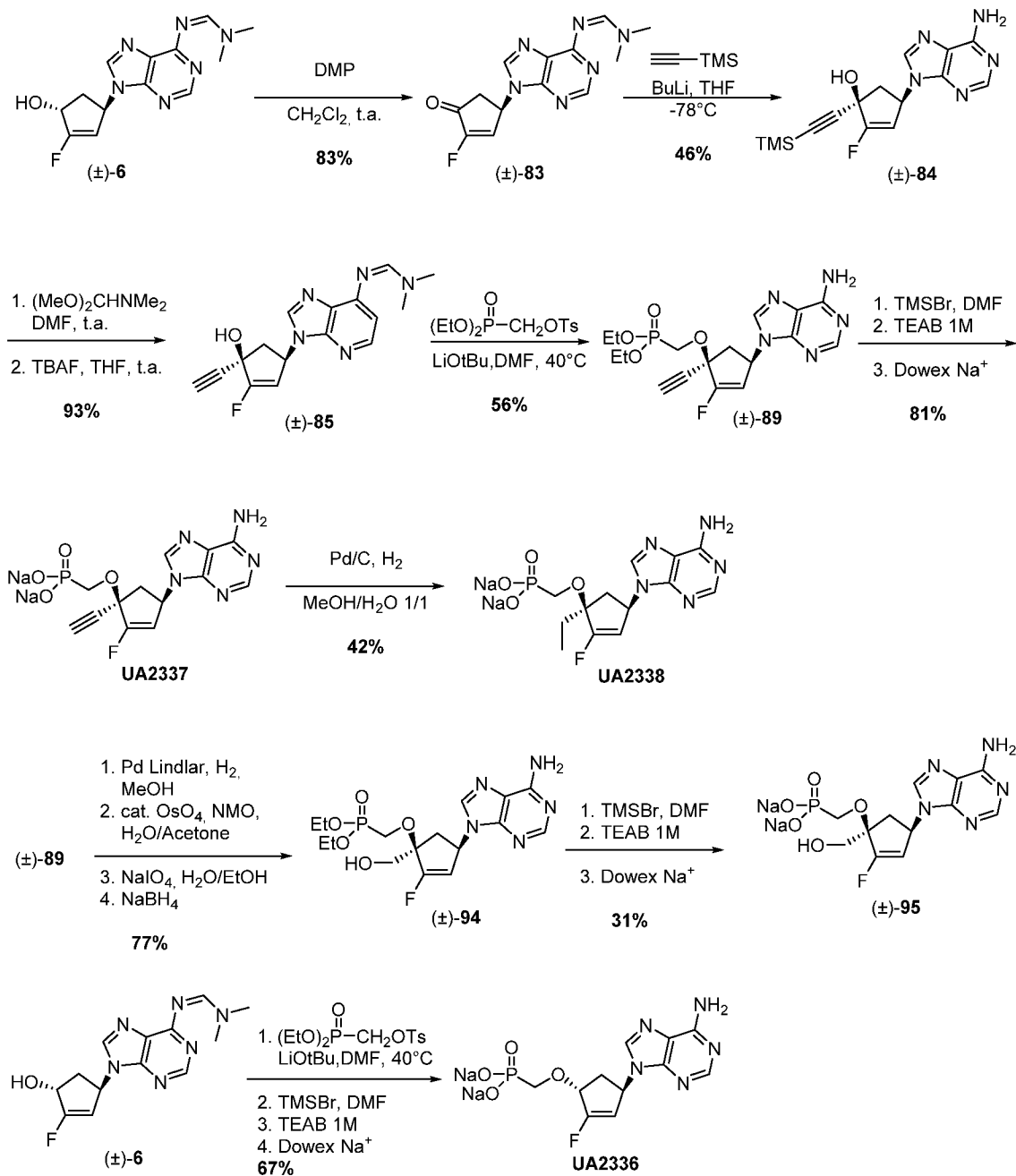
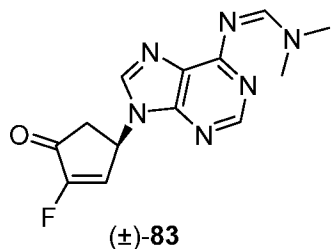


Schéma 6

5 ***N*-(9-(3-fluoro-4-oxocyclopent-2-en-1-yl)-9H-purin-6-yl)-*N,N*-dimethylformimidamide - composé (±)-83**



A une solution de **(±)-6** (175 mg, 0,60 mmol) dans du déshydraté CH_2Cl_2 (4 mL) a été ajouté du Dess-Martin Periodinane (384 mg, 0,9 mmol). Le mélange réactionnel a été mélangé à température ambiante pendant 3h et concentré jusqu'à dessiccation. La purification a été réalisée par chromatographie flash sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 à 90/10) jusqu'à obtenir le composé **(±)-83** (144 mg, 83%) sous la forme d'une huile jaune.

Rf = 0,34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,95 (s, 1H, H2), 8,52 (s, 1H, H8), 7,86 (s, 1H, CH=N), 7,04 (d, J = 2,9 Hz, 1H, H2'), 5,95 – 5,68 (m, 1H, H1'), 3,36 – 3,12 (m, 7H, 2x CH_3 et H5'a), 2,78 (dd, J = 19,1, 1,6 Hz, 1H, H5'b)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz): δ 194,1 (d, J = 19,6 Hz, C4'), 160,7 (d, J = 292,0 Hz, C3'), 160,0 (Cq), 158,2 (C2), 153,1 (C8), 151,5 (Cq), 138,8 (CH=N), 131,7 (d, J = 8,3 Hz, C2'), 126,4 (Cq), 47,7 (d, J = 8,5 Hz, C1'), 41,5 (CH_3), 40,9 (d, J = 3,7 Hz, C5'), 35,5 (CH_3)

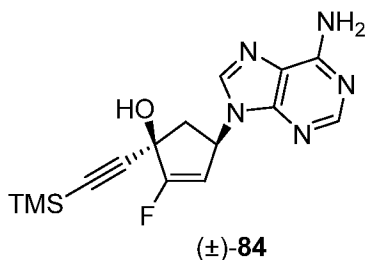
RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376,5 MHz): δ -131,89

UV (EtOH) λ_{max} = 267nm (ϵ_{max} = 7000)

HRMS (ESI $^+$): calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289,1213; trouvé 289,1214

4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-fluoro-1-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclopent-2-en-1-ol

– composé (±)-84



Du BuLi (2,5M dans de l'hexane, 0,97 mL, 2,42 mmol) a été ajouté goutte à goutte à -78°C sous atmosphère d'argon à une solution de trimethylsilylacétylène (0,36 mL, 2,53 mmol) dans du THF anhydre (2,5 mL). La solution a été agitée à -78°C pendant 30 min, puis ajoutée à une suspension de CeCl_3 anhydre dans du THF (2,5 mL) à -78°C sous atmosphère d'argon. Le mélange a été agité pendant 10 min à -78°C, pour arriver à température ambiante en 10 min, puis refroidi à -78°C et agité pendant 30 min. Le mélange réactionnel a été ajouté à une suspension de composé **(±)-83** (118 mg, 0,41 mmol) dans du THF (2,5 mL) à -78°C, et la solution résultante a été agitée pendant une heure (la température arrivant à -40°C). La réaction a été arrêtée par addition de NaHCO_3 (10 mL) aqueux saturé et extraite. La phase organique a été lavée avec de la saumure (10 mL), séchée (MgSO_4) et concentrée sous pression réduite.

La purification par chromatographie flash sur gel de slice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10) conduit à l'obtention du composé **(±)-84** (62 mg, 46%) sous la forme d'une huile incolore.

R_f = 0,38 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

5 **RMN ¹H (MeOD, 400 MHz):** δ 8,20 (s, 1H, H2), 8,16 (s, 1H, H8), 5,63 – 5,56 (m, 1H, H1'), 5,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H, H2'), 3,26 (dd, J = 14,8, 8,4 Hz, 1H, H5'a), 2,46 (dt, J = 14,9, 2,3 Hz, 1H, H5'b), 0,22 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$),

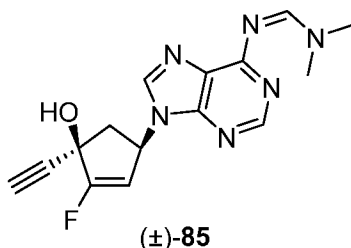
RMN ¹³C (MeOD, 101 MHz): δ 166,3 (d, J = 291,7 Hz, C2'), 157,5 (Cq), 153,4 (C2), 149,9 (Cq), 141,5 (C8), 120,6 (Cq), 105,9 (d, J = 12,4 Hz, C3'), 104,9 (Cq), 90,4 (Cq),
10 72,6 (d, J = 21,3 Hz, Cq), 53,3 (d, J = 11,8 Hz, C1'), 48,4 (C5), -0,3 (CH_3)

RMN ¹⁹F (MeOD, 376,5 MHz): δ -130,01

UV (EtOH) λ_{max} = 263nm (ϵ_{max} = 14600)

HRMS (ESI⁺): calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OFSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332,1343; obtenu 332,1345

15 **N-(9-(4-ethynyl-3-fluoro-4-hydroxycyclopent-2-en-1-yl)-9H-purin-6-yl)-N,N-dimethylformimidamide - composé (±)-85**



Du DMF-diméthylacétal (0,11 mL, 0,828 mmol) a été ajouté à une solution de composé **(±)-84** dans du DMF sec (1,5 mL) et la solution a été agitée à température
20 ambiante pendant 2h. Le mélange réactionnel a été concentré jusqu'à dessiccation permettant d'obtenir un mélange d'alcyne protégés et non protégés. Ce résidu a été dissout dans du THF sec (3 mL) et traité avec du TBAF (1M dans du THF, 0,43 mL, 0,43 mmol). La solution a été mélangée à température ambiante pendant 30 minutes et concentrée jusqu'à dessiccation. La purification par chromatographie sur colonne sur
25 gel de silice (CH_2Cl_2 à $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10) a permis d'obtenir le composé **(±)-85** (125 mg, 93%) sous la forme d'une huile incolore.

R_f = 0,28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,96 (s, 1H, H2), 8,45 (s, 1H, H8), 8,38 (s, 1H, OH), 7,88 (s, 1H, CH=N), 5,36 – 5,30 (m, 1H, H1'), 5,25 (d, J = 2,7 Hz, 1H, H2'), 3,35 (dd, J =
30 15,6, 9,1 Hz, 1H, H5'a), 3,28 (s, 3H, NCH_3), 3,22 (s, 3H, NCH_3), 2,79 (dd, J = 15,6, 2,9 Hz, 1H, H5'b), 2,59 (s, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$)

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ 165,4 (d, J = 294,6 Hz, C3'), 160,4 (Cq), 158,5 (C2),

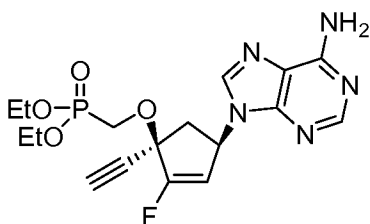
151,5 (C8), 145,0 (Cq), 141,6 (CH=N), 127,7 (Cq), 104,0 (d, $J = 11,7$ Hz, C2'), 82,2 (Cq), 73,0 (C≡CH), 71,8 (d, $J = 20,9$ Hz, C4'), 54,0 (d, $J = 11,7$ Hz, C1'), 45,8 (d, $J = 2,8$ Hz, C5'), 41,6 (CH₃), 35,5 (CH₃)

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376,5 MHz): δ -127,43

5 **UV (EtOH)** $\lambda_{\max} = 312\text{nm}$ ($\epsilon_{\max} = 9500$)

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₁₅H₁₆N₆OF [M+H]⁺ 315,1370; obtenu 315,1371

Diethyl-(((4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-ethynyl-2-fluorocyclopent-2-en-1-yl)oxy)methyl) phosphonate – composé (±)-89



(±)-89

10

Du LiOtBu (2.2M dans du THF, 0,22 mL, 0,484 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de composé **(±)-85** (51 mg, 0,162 mmol) dans du DMF sec (2 mL).

Le mélange réactionnel a été chauffé à 40°C pendant 1h jusqu'à addition de diéthyl(tosyloxyméthyl)phosphonate (209 mg, 0,649 mmol). La solution a été agitée 2h à 40°C, puis la réaction arrêtée par addition d'acide acétique et concentrée jusqu'à dessiccation. Le résidu a été dissout dans du AcOH/MeOH/H₂O (9/1/1 v/v/v, 5 mL) et agité pendant 22h à température ambiante. La solution a été concentrée jusqu'à dessiccation et le résidu a été divisé entre H₂O (10 mL) et CHCl₃ (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du CHCl₃ (2x10 mL). Les phases organiques combinées ont été extraites avec du HCl 2N (3x10 mL). Les phases aqueuses résultantes ont été basifiées par ajout de NaOH 50% jusqu'à un pH = 11. Cette solution basique a été extraite avec du CHCl₃ (3x20 mL), les phases organiques combinées ont été séchées (MgSO₄) et concentrées pour obtenir le composé **(±)-89** (40 mg, 56%) sous la forme d'une poudre blanche.

25 **Rf** = 0,21 (CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,35 (s, 1H, H2), 8,14 (s, 1H, H8), 5,80 (s, 2H, NH₂), 5,71 (ddd, $J = 8,1, 5,2, 2,2$ Hz, 1H, H4'), 5,57 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H, H3'), 4,24 – 4,13 (m, 4H, 2xOCH₂), 4,08 (dd, $J = 10,9, 0,8$ Hz, 2H, CH₂P), 3,17 (dd, $J = 15,0, 8,2$ Hz, 1H, H5'a), 2,80 (s, 1H, C≡CH), 2,52 – 2,43 (m, 1H, H5'b), 1,35 (td, $J = 7,1, 4,2$ Hz, 6H, 2xCH₃),

30

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ 163,7 (d, $J = 295,3$ Hz, C2'), 155,6 (Cq), 153,1 (C2), 149,8 (Cq), 139,5 (C8), 130,2 (Cq), 119,7 (Cq), 107,8 (d, $J = 10,7$ Hz, C3'), 78,2

(C≡CH), 62,9 (d, $J = 6,1$ Hz, $2\times\text{POCH}_2$), 60,6 (d, $J = 170,4$ Hz, CH_2P), 50,3 (d, $J = 10,7$ Hz, C4'), 45,4 (C5'), 16,6 (d, $J = 5,6$ Hz, $2\times\text{CH}_3$),

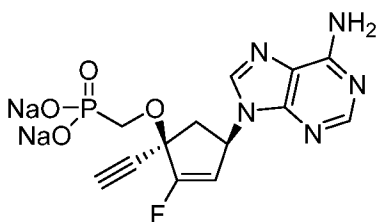
RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376,5 MHz): δ -121,73

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 162 MHz): δ 20,06

5 **UV (EtOH)** $\lambda_{\text{max}} = 263\text{nm}$ ($\epsilon_{\text{max}} = 13000$)

HRMS (ESI $^+$): calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4\text{FP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410,1393; trouvé 410,1400

Sodium-(((4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-ethynyl-2-fluorocyclopent-2-en-1-yl)oxy)methyl)phosphonate - composé UA2337



UA2337

10

Du TMSBr (0,52 mL, 4,0 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de composé (**±**)-**89** (80 mg, 0,222 mmol) dans du DMF anhydre (6 mL) à 0°C sous atmosphère d'argon. La solution a été agitée à température ambiante pendant 16h puis traitée avec

15 1M TEAB (pH = 7.5) jusqu'à pH = 7. Le mélange résultant a été concentré jusqu'à dessiccation et la purification par chromatographie flash sur RP-18 (H_2O à $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 60:40) suivie par une chromatographie Dowex (Na^+) a permis d'obtenir le composé **UA2337** (71 mg, 81%) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz): δ 8,34 (s, 1H, H2), 8,21 (s, 1H, H8), 5,77 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H, H3'), 5,67 – 5,56 (m, 1H, H4'), 3,65 (dt, $J = 49,8, 10,9$ Hz, 2H, OCH_2P), 3,24 (dd, $J = 14,7, 8,1$ Hz, 1H, H5'a), 2,55 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H, H5'b)

RMN ^{13}C (D_2O , 101 MHz): δ 162,8 (d, $J = 290,9$ Hz, C2'), 155,5 (Cq), 152,4 (C2) 148,6 (Cq), 141,0 (C8), 118,6 (Cq), 107,2 (d, $J = 12,0$ Hz, C3'), 78,9 (Cq), 78,9 (Cq), 77,5 (dd, $J = 19,0, 15,5$ Hz, C1'), 63,2 (d, $J = 151,4$ Hz, CH_2P), 51,0 (d, $J = 11,7$ Hz, C4'), 43,7 (C5')

25

RMN ^{19}F (D_2O , 376,5 MHz): δ -124,58

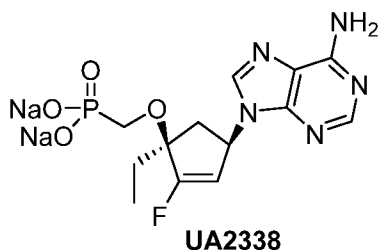
RMN ^{31}P (D_2O , 162 MHz): δ 12,75

UV (H_2O) $\lambda_{\text{max}} = 261\text{nm}$ ($\epsilon_{\text{max}} = 12800$)

HRMS (ESI $^+$): calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_4\text{FP}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354,0767; trouvé 354,0770

30

Sodium-(((4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-ethyl-2-fluorocyclopent-2-en-1-yl)oxy)methyl)phosphonate - composé UA2338



Du Pd/C (10 mg) a été ajouté à une solution de composé **(±)-88** (19 mg, 0,048 mmol) dans du MeOH (1.5 mL) et de H₂O (1.5 mL) à température ambiante. Le mélange réactionnel a été agité sous une atmosphère d'H₂ (2.5 bar) pendant 3h, puis concentré jusqu'à dessiccation. La purification par chromatographie flash sur RP-18 (H₂O à H₂O/MeOH 70:30) suivie d'une chromatographie Dowex (Na⁺) a permis d'obtenir le composé **UA2338** (8 mg, 42%) sous la forme d'un solide blanc.

¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 8,36 (s, 1H, H2), 8,26 (s, 1H, H8), 5,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H3'), 5,55 – 5,41 (m, 1H, H4'), 3,54 – 3,29 (m, 2H, OCH₂P), 2,86 (dd, *J* = 15,0, 8,3 Hz, 1H, H5'a), 2,23 (dd, *J* = 14,8, 4,0 Hz, 1H, H5'b), 1,94 – 1,79 (m, 2H, CH₂), 1,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH₃)

¹³C NMR (D₂O, 101 MHz): δ 164,5 (d, *J* = 290,4 Hz, C2'), 155,6 (Cq), 152,4 (C2), 148,6 (Cq), 140,6 (C8), 118,8 (Cq), 106,7 (d, *J* = 12,9 Hz, C3'), 86,0 (dd, *J* = 19,1, 13,5 Hz, C1'), 61,0 (d, *J* = 153,6 Hz, CH₂P), 51,3 (d, *J* = 12,5 Hz, C4'), 38,3 (C5'), 28,1 (CH₂), 7,4 (CH₃)

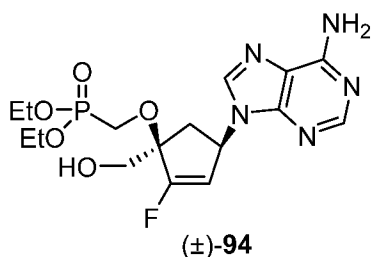
¹⁹F NMR (D₂O, 376,5 MHz): δ -124,39

³¹P NMR (D₂O, 162 MHz): δ 13,98

UV (H₂O) λ_{max} = 262nm (ε_{max} = 9300)

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₁₃H₁₈N₅O₄FP [M+H]⁺ 358,1080; obtenu 358,1073

Diéthyl-(((4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-fluoro-1-(hydroxyméthyl)cyclopent-2-en-1-yl)oxy)methyl)phosphonate – composé (±)-94



Du catalyseur Lindlar (10 mg) a été ajouté à une solution de composé **(±)-88** (31 mg, 0,07 mmol) dans du MeOH (5 mL) et le mélange a été agité à température ambiante sous atmosphère d'H₂ (2,5 bar) pendant 16h. La suspension a été filtrée sur celite, lavée avec du MeOH et filtrée sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH 9/1) pour obtenir un alcène intermédiaire.

A une solution de cet alcène dans l'H₂O (1 mL) et l'acétone (1 mL) a été ajouté du OsO₄ (4% dans H₂O, 55 µL, 0,009 mmol) et de l'oxyde de *N*-méthylmorpholine (132 mg, 0,768 mmol). La solution a été agitée à température ambiante pendant 5h, puis diluée avec du EtOAc (20 mL) et lavée avec du Na₂S₂O₃ aqueux saturé (10 mL) et de la saumure (10 mL). Les phases organiques sont séchées (MgSO₄) et concentrée jusqu'à dessiccation. Le résidu a été dissout dans du EtOH (1 mL) et une solution de NaIO₄ (14 mg, 0,066 mmol) dans de l'H₂O (0,75 mL) a été ajoutée goutte à goutte. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 30 minutes, puis du NaBH₄ (9 mg, 0,237 mmol) a été ajouté et la solution a été agitée pendant 30 min. Après neutralisation par ajout de AcOH (1 goutte), l'EtOH a été évaporé sous pression réduite. La solution aqueuse restante a été diluée avec de l'H₂O (10 mL) et extraite avec de l'EtOAc (8x5 mL). Les phases organiques combinées ont été séchées (MgSO₄), concentrées et la purification du produit brut par chromatographie flash sur gel de silice (CH₂Cl₂ à CH₂Cl₂/MeOH 9/1) a permis d'obtenir le composé (**±**)-**94** (19 mg, 77%) sous la forme d'une huile incolore.

R_f = 0,40 (CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,33 (s, 1H, H₂), 7,96 (s, 1H, H₈), 5,72 (s, 2H, NH₂), 5,59 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H_{3'}), 5,56 – 5,45 (m, 1H, H_{4'}), 4,23 – 4,04 (m, 5H, 2xPOCH₂ and OCH_aH_bP), 4,00 – 3,94 (m, 2H, OCH_aH_bP and CH_aH_bOH), 3,73 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H, CH_aH_bOH), 3,01 (dd, *J* = 14,8, 8,2 Hz, 1H, H_{5'a}), 2,31 (dd, *J* = 14,7, 3,8 Hz, 1H, H_{5'b}), 1,33 (dd, *J* = 15,3, 7,1 Hz, 6H, 2xCH₃),

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ 163,8 (d, *J* = 292,3 Hz, C_{2'}), 155,6 (C_q), 153,1 (C₂), 149,9 (C_q), 139,0 (C₈), 120,0 (C_q), 108,9 (d, *J* = 10,9 Hz, C_{3'}), 85,9 (dd, *J* = 18,3, 10,2 Hz, C_{1'}), 63,9 (CH₂OH), 63,1 (m, 2xPOCH₂), 59,1 (d, *J* = 171,5 Hz, OCH₂P), 51,1 (d, *J* = 11,8 Hz, C_{4'}), 38,9 (d, *J* = 4,0 Hz, C_{5'}), 16,6 (2xCH₃)

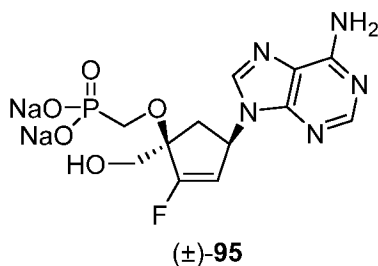
RMN ¹⁹F (CDCl₃, 376,5 MHz): δ -123,00

RMN ³¹P (CDCl₃, 162 MHz): δ 21,48

UV (EtOH) λ_{max} = 262nm (ε_{max} = 7600)

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₁₆H₂₄N₅O₅FP [M+H]⁺ 416,1499; trouvé 416,1496

Sodium-(((4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-fluoro-1-(hydroxymethyl)cyclopent-2-en-1-yl)oxy)methyl)phosphonate - composé (±**)-95**



A une solution de composé **(±)-94** (14 mg, 0,031 mmol) dans du DMF anhydre (0,5 mL) a été ajouté du TMSBr (40 μ L, 0,31 mmol) à 0°C sous atmosphère d'argon. La solution a été agitée à température ambiante pendant 16h, puis neutralisée par ajout de

5 TEAB (1M, pH = 7,6) et concentré jusqu'à dessiccation. La purification par chromatographie flash sur RP-18 (H₂O to H₂O/MeOH 50/50) suivie d'une chromatographie Dowex (Na⁺) a permis d'obtenir le composé **(±)-95** (4,2 mg, 31%) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz): δ 8.29 (s, 1H, H2), 8.21 (s, 1H, H8), 5.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H3'), 5.56 – 5.39 (m, 1H, H4'), 3.80 (dd, J = 15.9, 11.3 Hz, 2H, OCH₂P), 3.47 – 3.24 (m, 2H, CH₂OH), 2.80 (dd, J = 15.1, 8.4 Hz, 1H, H5'a), 2.19 (dd, J = 15.1, 4.3 Hz, 1H, H5'b)

10

RMN ¹³C (D₂O, 101 MHz): δ 163.5 (d, J = 290.3 Hz, C2'), 155.6 (Cq), 152.4 (C2), 148.6 (Cq), 140.4 (C8), 118.9 (Cq), 107.9 (d, J = 12.2 Hz, C3'), 85.77 – 83.96 (m, C1'), 64.6 (CH₂OH), 61.2 (d, J = 152.5 Hz, CH₂P), 51.1 (d, J = 12.1 Hz, C4'), 36.4 (C5')

15

RMN ¹⁹F (D₂O, 376.5 MHz): δ -123.03

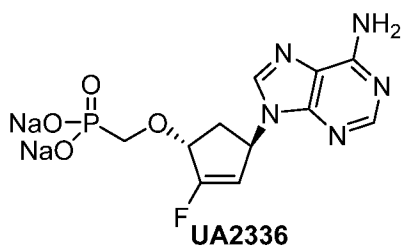
RMN ³¹P (D₂O, 162 MHz): δ 13.50

UV (H₂O) $\lambda_{\max}$ = 262nm ($\epsilon_{\max}$ = 8000)

HRMS (ESI+): calculé pour C₁₂H₁₆N₅O₅FP [M+H]⁺ 360.0873; trouvé 360.0879

20

Sodium-(((4-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-fluorocyclopent-2-en-1-yl)oxy)methyl)phosphonate UA2336



Du LiOtBu (2,2M dans du THF, 0,51 mL, 1,10 mmol) a été ajouté goutte à goutte à

25 une solution de composé **(±)-6** (106 mg, 0,37 mmol) dans du DMF anhydre (4 mL). Le mélange réactionnel a été chauffé à 40°C pendant 1h jusqu'à l'ajout de diéthyl(tosyloxyméthyl)phosphonate (477 mg, 1,46 mmol). La solution a été agitée pendant 2h à 40°C, puis arrêtée par ajout d'acide acétique (quelques gouttes) et

concentrée jusqu'à dessiccation. Le résidu a été dissout dans du AcOH/MeOH/H₂O (9/1/1 v/v/v, 5 mL) et agité pendant 18h à 40°C. La solution a été concentrée jusqu'à dessiccation et le résidu a été fractionné en 2 dans l'eau (10 mL) ou dans du CHCl₃ (10 mL). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite avec du (2x10 mL). Les phases organiques combinées ont été extraites avec de l' HCl 2N (3x10 mL). La phase aqueuse résultante a été basifiée par addition de NaOH 50% jusqu'à pH = 11. Cette solution basique a été extraite avec du CH₂Cl₂ (50 mL), les phases organiques combinées ont été séchées (MgSO₄) et concentrées pour obtenir le phosphonate souhaité qui a été utilisé sans plus de purification.

10 Du TMSBr (0,363 mL, 2,8 mmol) a été ajouté goutte à goutte à la solution de phosphonate obtenue précédemment dans du DMF anhydre (4,5 mL) à 0°C. La solution a été agitée à température ambiante pendant 18h, puis neutralisée par ajout de TEAB (1M, pH = 7,4) et concentrée jusqu'à dessiccation. La purification par chromatographie flash sur RP-18 (H₂O à MeOH) suivie par une chromatographie
15 Dowex (Na⁺) a permis d'obtenir le composé **UA2336** (forme 1xHNEt₃⁺, 101 mg, 67%).

Un aliquot de ce composé a été converti en sel disodium par chromatographie Dowex (Na⁺) pour la caractérisation et les études biologiques.

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz): δ 8,10 (s, 1H, H2), 8,06 (s, 1H, H8), 5,74 – 5,58 (m, 2H, H3' and H4'), 5,01 – 4,91 (m, 1H, H1'), 3,69 (d, J = 9,5 Hz, 2H, CH₂P), 2,67 (ddd, J =
20 12,2, 7,7, 2,8 Hz, 1H, H5'a), 2,40 (ddd, J = 15,0, 7,5, 3,5 Hz, 1H, H5'b)

RMN ¹³C (101 MHz, D₂O): δ 164,4 (d, J = 287,3 Hz, C2'), 155,2 (Cq), 152,1 (C2), 148,3 (Cq), 140,2 (C8), 118,7 (Cq), 107,2 (d, J = 12,9 Hz, C3'), 79,4 (dd, J = 20,1, 12,5 Hz, C1'), 65,7 (d, J = 154,7 Hz, CH₂P), 54,2 (d, J = 12,2 Hz, C4'), 36,2 (d, J = 5,2 Hz, C5')

25 **RMN ¹⁹F (D₂O, 376,5 MHz):** δ -121,13

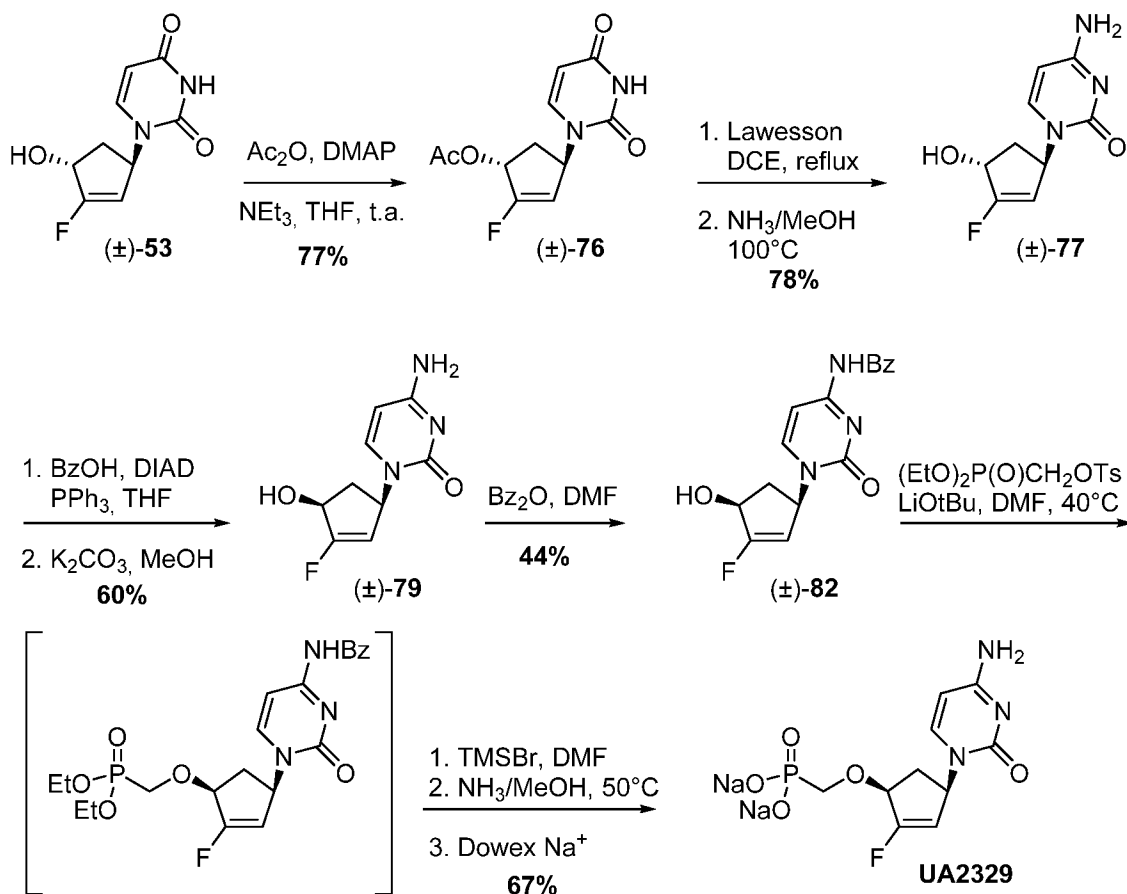
RMN ³¹P (D₂O, 162 MHz): δ 14,34

UV (H₂O) λ_{max} = 261nm (ε_{max} = 15100)

HRMS (ESI⁺): calculé pour C₁₁H₁₂N₅O₄FP [M+H]⁺ 328,0611; trouvé 328,0613

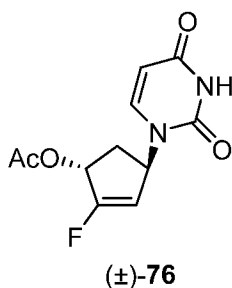
30 **Exemple 12: Synthèse de dérivés racémiques de cytosine**

63



trans-4-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-fluorocyclopent-2-en-1-yl

5 **acetate ($\pm$)-76**



A une solution de composé ($\pm$)-**53** (370 mg, 1,75 mmol) dans du THF sec (7 mL) ont été ajoutés du NEt_3 (0,37 mL, 2,65 mmol), du DMAP (10 mg, 0,08 mmol) et du Ac_2O (0,2 mL, 2,12 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 1h, puis concentré jusqu'à dessiccation. Le résidu a été dissout dans l'eau (50 mL) et extrait avec de l'EtOAc (3x25 mL). Les fractions organiques combinées ont été lavées avec de la saumure (50 mL), séchées (MgSO_4) et concentrées pour obtenir le composé ($\pm$)-**76** (340 mg, 77%) sous la forme d'une poudre blanche.

$\text{Rf} = 0.64$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

15 $^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400 MHz) : δ 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H6), 6.01 – 5.83 (m, 1H, H4'),

5.80 – 5.62 (m, 2H, H5 and H1'), 5.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H3'), 2.49 (ddd, $J = 15.3, 8.1, 1.7$ Hz, 1H, H5'a), 2.36 (ddd, $J = 15.4, 7.7, 4.0$ Hz, 1H, H5'b), 2.12 (s, 3H, CH₃)

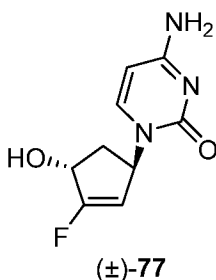
¹³C NMR (MeOD, 100 MHz) : δ 172.0 (C=O), 166.3 (C=O), 164.3 (d, $J = 285.9$ Hz, C3'), 152.6 (C=O), 143.4 (C6), 109.5 (d, $J = 12.3$ Hz, C2'), 102.9 (C5), 74.1 (d, $J = 21.5$ Hz, C4'), 57.7 (d, $J = 11.4$ Hz, C1'), 37.5 (d, $J = 4.3$ Hz, C5'), 20.7 (CH₃)

¹⁹F NMR (MeOD, 376 MHz) : δ -123.33

UV (EtOH) $\lambda_{\max} = 265$ ($\epsilon_{\max} = 7600$)

HRMS (ESI): calculé pour C₁₁H₁₂N₂O₄F [M+H]⁺ 255.0781; trouvé 255.0780

10 **trans-4-amino-1-(3-fluoro-4-hydroxycyclopent-2-en-1-yl)pyrimidin-2(1H)-one** -
composé (±)-77



Du réactif de Lawesson (870 mg, 2,15 mmol) a été ajouté à une suspension de composé (±)-76 (340 mg, 1,34 mmol) dans 1,2-dichloroéthane fraîchement dilué (65 mL), à température ambiante sous atmosphère d'argon. Le mélange a été refluxé (83°C) pendant 20h, et refroidi à température ambiante, concentré et le résidu a été filtré sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH 9/1). Le matériau brut a été dissout dans du NH₃/MeOH (7N, 25 mL) et la solution a été chauffée à 100°C dans une bombe scellée pendant 4h. La concentration jusqu'à dessiccation et la purification par colonne chromatographique sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH 9/1) a permis d'obtenir le composé (±)-77 (220 mg, 78%) sous la forme d'une huile incolore.

R_f = 0,33 (CH₂Cl₂/MeOH 8/2)

RMN¹H (MeOD, 400 MHz) : δ 7,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H6), 5,89 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, H5), 5,76 – 5,65 (m, 1H, H1'), 5,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, H2'), 2,39 (dddd, $J = 14,6, 8,1, 3,2, 1,2$ Hz, 1H, H5'a), 2,14 (ddd, $J = 14,7, 7,7, 3,6$ Hz, 1H, H5'b); H4' sous le pic d' H₂O

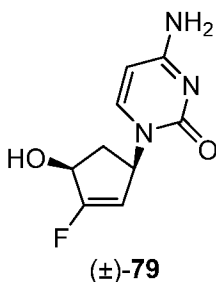
RMN ¹³C (MeOD, 100 MHz) : δ 168,2 (d, $J = 287,7$ Hz, C3'), 167,5 (CN), 158,9 (CO), 143,2 (C6), 106,2 (d, $J = 12,5$ Hz, C2'), 96,3 (C5), 71,1 (d, $J = 21,5$ Hz, C4'), 58,1 (d, $J = 11,7$ Hz, C1'), 40,7 (d, $J = 5,6$ Hz, C5')

RMN¹⁹F (MeOD, 376 MHz) : δ -123,78

UV (EtOH) $\lambda_{\max} = 276$ nm ($\epsilon_{\max} = 6400$)

HRMS (ESI): calculé pour C₉H₁₁N₃O₂F [M+H]⁺ 212,0835; obtenu 212,0837

**cis-4-amino-1-(3-fluoro-4-hydroxycyclopent-2-en-1-yl)pyrimidin-2(1H)-one –
composé (±)-79**



- 5 Du DIAD (0,98 mL, 5,00 mmol) a été ajouté goutte à goutte à une solution de composé (±)-77 (210 mg, 1,00 mmol), PPh₃ (1,31 g, 5,00 mmol) et d'acide benzoïque (610 mg, 5,00 mmol) dans du THF anhydre (20 mL) à 0°C. Le mélange a été laissé pour atteindre la température ambiante puis, agité pendant 2h, et les solvants ont été évaporés sous pression réduite. Le résidu a été dissout dans du MeOH (20 mL), du
- 10 K₂CO₃ (276 mg, 2,00 mmol) a été ajouté et la solution a été agitée à température ambiante pendant 2h. Les solvants ont été évaporés sous pression réduite et le matériau brut a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH 9/1) produisant le composé (±)-79 (125 mg, 60%) sous la forme d'une huile incolore.

R_f = 0,23 (CH₂Cl₂/MeOH 8/2)

- 15 **RMN ¹H (MeOD, 400 MHz)** : δ 7,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H₆), 5,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H₅), 5,60 – 5,43 (m, 1H, H_{1'}), 5,30 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, H_{2'}), 4,65 (dd, *J* = 7,8, 3,5 Hz, 1H, H_{4'}), 3,01 (ddd, *J* = 14,7, 8,1, 8,1 Hz, 1H, H_{5'a}), 1,54 (ddd, *J* = 14,7, 6,0, 3,5 Hz, 1H, H_{5'b})

- RMN ¹³C (MeOD, 100 MHz)** : δ 167,8 (d, *J* = 286,6 Hz, C_{3'}), 167,5 (CN), 158,9 (CO),
20 143,6 (C₆), 106,2 (d, *J* = 12,2 Hz, C_{2'}), 96,5 (C₅), 70,1 (d, *J* = 21,7 Hz, C_{4'}), 55,5 (d, *J* = 10,8 Hz, C_{1'}), 40,3 (d, *J* = 5,7 Hz, C_{5'})

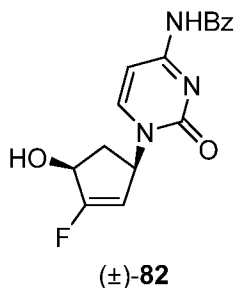
RMN ¹⁹F (MeOD, 376 MHz) : δ -124,87

UV (EtOH) λ_{max} = 275nm (ε_{max} = 4300)

HRMS (ESI): calculé pour C₉H₁₁N₃O₂F [M+H]⁺ 212,0835; mesuré 212,0836

25

N-(1-(3-fluoro-4-hydroxycyclopent-2-en-1-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)benzamide – composé (±)-82



A une solution de composé **(±)-79** (125 mg, 0,592 mmol) dans du DMF sec (2.5 mL) a été ajouté du benzoïque anhydride (127 mg, 0,561 mmol). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 24h et concentré jusqu'à dessiccation. Le résidu solide a été lavé avec du Et₂O, puis purifié par chromatographie flash sur gel de silice (CH₂Cl₂ à CH₂Cl₂/MeOH 9/1) pour obtenir le composé **(±)-82** (81 mg, 44%) sous la forme d'un solide blanc.

R_f = 0,46 (CH₂Cl₂/MeOH 9/1)

RMN ¹H (MeOD, 400 MHz) : δ 8,22 – 8,08 (m, 1H, CH_{Ar}), 8,07 – 7,94 (m, 2H, CH_{Ar} and H6), 7,71 – 7,52 (m, 4H, CH_{Ar} and H5), 5,66 – 5,54 (m, 1H, H1'), 5,40 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, H2'), 4,70 (dd, *J* = 7,8, 3,3 Hz, 1H, H4'), 3,11 (ddd, *J* = 14,8, 8,1, 8,1 Hz, 1H, H5'a), 1,65 (ddd, *J* = 14,9, 5,8, 3,3 Hz, 1H, H5'b)

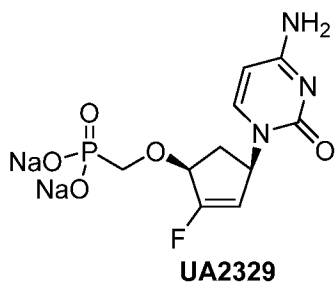
RMN ¹³C (MeOD, 100 MHz) : δ 168,4 (d, *J* = 287,8 Hz, C3'), 164,4 (CN), 158,5 (CO), 147,5 (C6), 134,6 (C_{Ar}), 134,1 (CH_{Ar}), 129,8 (CH_{Ar}), 129,1 (CH_{Ar}), 105,6 (d, *J* = 13,2 Hz, C2'), 99,1 (C5), 70,1 (d, *J* = 21,7 Hz, C4'), 56,9 (d, *J* = 10,8 Hz, C1'), 40,2 (d, *J* = 5,8 Hz, C5')

RMN ¹⁹F (MeOD, 376 MHz) : δ -123,19

UV (EtOH) λ_{max} = 260nm (ε_{max} = 16900)

HRMS (ESI-): calculé pour C₁₆H₁₅N₃O₃F [M+H]⁺ 316,1097; trouvé 316,1097

Sodium-(((4-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)-2-fluorocyclopent-2-en-1-yl)oxy)methyl) phosphonate – compose UA2329



Du composé **(±)-82** (78 mg, 0,25 mmol) et du diéthyl-(tosyloxyméthyl)phosphonate (321 mg, 0,80 mmol) ont été dissouts dans du DMF sec sous atmosphère d'argon et la solution a été chauffée à 40°C pendant 30 minutes. Du LiOtBu (2.2M dans du THF, 0,27 mL, 0,59 mmol) a été ajouté et le mélange réactionnel a été chauffé à 40°C

pendant 30 minutes. La concentration à dessiccation et la purification par chromatographie flash a permis d'obtenir le phosphonate souhaité contaminé avec du tosylate, qui a été utilisé pour l'étape suivante sans purification.

A une solution de ce phosphonate dans du TMF sec (4 mL) à 0°C sous atmosphère d'argon a été ajouté goutte à goutte du TMSBr (0.32 mL, 2.5 mmol). La solution a été agitée à température ambiante pendant 24h, puis neutralisée par ajout de TEAB (1M, pH = 7.5) et concentrée à dessiccation. Le résidu a été dissout dans du NH₃/MeOH (7M) et chauffé dans une bombe scellée à 50°C pendant 4h. Après concentration, purification par chromatographie flash, sur RP18 (H₂O to H₂O/MeOH 50/50) suivie par une chromatographie Dowex (Na⁺) a permis d'obtenir le composé **UA2329** (59 mg, 67%) sous la forme d'une poudre blanche.

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) : δ 7,74 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H6), 6,06 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H5), 5,62 – 5,38 (m, 2H, H3' and H4'), 4,72 – 4,57 (m, 1H, H1'), 3,68 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H, OCH₂P), 3,11 – 2,83 (m, 1H, H5'a), 1,93 – 1,66 (m, 1H, H5'b)

RMN ¹³C (D₂O, 100 MHz) : δ 165,9 (CN), 164,2 (d, *J* = 286,2 Hz, C2'), 158,2 (CO), 143,3 (C6), 107,2 (d, *J* = 12,1 Hz, C3'), 96,4 (C5), 78,3 (d, *J* = 20,4 Hz, C1'), 65,8 (d, *J* = 155,6 Hz, CH₂P), 54,3 (d, *J* = 11,0 Hz, C4'), 35,3 (d, *J* = 5,3 Hz, C5')

RMN ¹⁹F (D₂O, 376 MHz) : δ -121,35

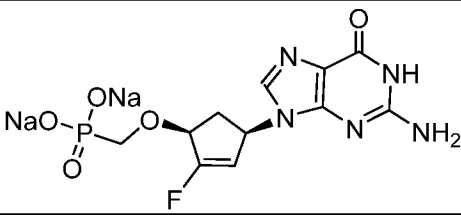
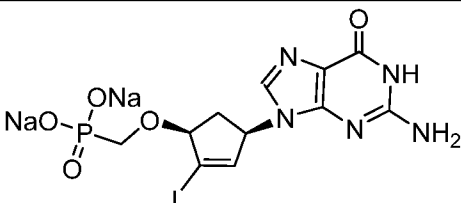
RMN ³¹P (D₂O, 162 MHz) : δ 14,55

UV (H₂O) λ_{max} = 274 nm (ε_{max} = 6500)

HRMS (ESI): calculé pour C₁₀H₁₄FN₃O₅P [M+H]⁺ 305,0655; trouvé 306,0656

Exemple 13 : tests biologiques des composés selon l'invention

Dans les tests biologiques suivants, les composés utilisés sont identifiés avec un code UA. Le tableau suivant donne la correspondance entre le code UA et la nomenclature selon l'invention.

Code UA	Formule	Nomenclature selon l'invention
UA 2034 (+/-)		Racémate de Ia2G + Ib2G (sels de Na ⁺ ou Z ₁ et Z ₂ sont H)
UA 2218 (+/-)		-

Code UA	Formule	Nomenclature selon l'invention
UA 2219 (+/-)		-
UA 2275 (+)		la2G (sels de Na ⁺ ou Z ₁ et Z ₂ sont H)
UA 2276 (-)		la2A (sels de Na ⁺ ou Z ₁ et Z ₂ sont H)
UA 2277 (+/-)		Racémate de la2A + lb2A (sels de Na ⁺ ou Z ₁ et Z ₂ sont H)
UA 2278 (+/-)		Racémate de la6G + lb6G (sels de Na ⁺ ou Z ₁ et Z ₂ sont H)
comparatif		-
Comparatif		-

Dans le tableau ci-dessus, les composés sodés peuvent être mono ou disodés.

Afin de tester l'effet anti viral des composés de l'invention, les inventeurs ont réalisés

les tests suivants :

A- Etude la toxicité des composés de l'invention.

Pour mesurer la cytotoxicité des composés de l'invention, un test de viabilité cellulaire a été réalisé en mesurant l'absorbance 560 et 690 nm en utilisant le réactif
5 jaune tetrazolium MTS reagent [3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] en présence de tetrabenzoylated adenosine dans des cellules HeLa-CD4.

Des cellules HeLa-CD4 en croissance exponentielle à une densité de 1×10^4 /mL ont été ensemencées dans des plaques 96-et infectées le jour suivant avec le clone HIV-1 pNL-4.3 (à une quantité correspondant à 3 ng d'antigène p24GAG), en présence de
10 doses croissantes de différents composés (0µM, 5µM, 10µM 25 µM et 50 µM).

La cytotoxicité a été mesurée en utilisant un kit de cytotoxicité Promega CellTiter 96 AQueus selon les recommandations du fabricant. Le kit contient le tetrazolium MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium), un sel interne et un électron couplant le réactif PES (Phenazine ethosulfate) qui va renforcer sa stabilité chimique. Le composé MTS de tetrazolium est bioréduit par les cellules en un produit formazan coloré qui est soluble en milieu de culture. Cette conversion est due au NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-oxydase) produit par les enzymes déshydrogénases dans les cellules métaboliquement actives. Après une incubation de 1 à 4 heures, la lecture de l'absorbance à 490 nm est effectuée à l'aide d'un lecteur de plaque à 96 puits. La quantité du produit formazan mesurée est directement proportionnelle au nombre de cellules vivantes en culture.

Les résultats sont représentés à la figure 2.

On constate que quel que soit le composé utilisé UA2218, UA2219, UA2034, UA2275, UA2276, UA2277 ou UA2278, la cytotoxicité 50% (dose nécessaire pour que 50% des cellules meurent) est supérieure à 50 µM.

15

B- Mesure de l'activité anti virale contre le VIH.

Pour mesurer l'effet anti viral, les inventeurs ont utilisé les cellules HeLa CD4 LTR-LacZ dans lesquelles l'expression du gène lacZ est induite par la protéine transactivatrice Tat du VIH. Ce système permet de quantifier précisément
20 l'infectiosité dans un cycle de réplication avec le virus NL4-3 sauvage (équivalent 3ng d'antigène p24).

L'évaluation de l'efficacité repose sur la détermination des concentrations de l'antirétroviral inhibant de 50% (CI_{50}) de la réplication du virus en culture (réduction de moitié du niveau de β -galactosidase).

25 Des cellules HeLa-CD4 en croissance exponentielle à une densité de 1×10^4 /mL ont été ensemencées dans des plaques 96 puits et infectées le jour suivant avec le clone

HIV-1 pNL-4.3 (à une quantité correspondant à 3 ng d'antigène p24GAG), en présence de doses croissantes de différents composés (0µM, 5µM, 10µM 25 µM et 50 µM). La mesure de l'infectiosité est mesurée après 48h en évaluant le clivage du chlorophénol rouge -β-D-galactopyranoside (CPRG).

5 Les résultats sont présentés dans la figure 1.

On constate que les composés UA2277 et UA2276 sont les deux composés les plus efficaces dans la mesure où l'IC₅₀ est inférieur à 10µM.

En contrôle les IC₅₀ du ténofovir et de l'AZT ont été mesurées dans ce système et sont respectivement de 7 µM et 0,1 µM.

10 Afin d'affiner la mesure des doses inférieures à 5 µM ont été testées pour le composé UA2276.

Les résultats sont montrés dans la figure 3. La figure 3 représente des courbes montrant la quantité de β-galactosidase (en %) en fonction de la quantité de composé (en µM) une évaluation de l'activité antivirale (courbe avec des carrés) et de la toxicité (courbe avec des losanges). Cette évaluation a été réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites pour la figure 1 et 2. Dans ces conditions d'évaluation, l'IC₅₀ du composé UA2276 a été déterminé à 1µM, ce qui le rend environ 7 fois plus efficace que le ténofovir.

20 **Exemple 14 : évaluation de l'activité anti-VIH de dérivés nucléos(t)idiques**

1. Objectifs

Cette étude s'est découpée en deux versants :

1) Identifier les meilleurs composés anti-VIH parmi les candidats nucléos(t)idiques en comparaison du PMPA ;

25 2) Mesurer l'efficacité des candidats identifiés vis-à-vis de la seconde cible cellulaire majeure du VIH, les cellules de la lignée macrophagique, et ;

3) Mesurer l'efficacité des mêmes candidats vis-à-vis de souches du VIH résistantes à la chimiothérapie actuelle car mutées au niveau de la transcriptase inverse (mutations K65R, TAMS, et/ou insertion en position 69) ;

30

2. Expérimentations

Les expériences ont systématiquement été réalisées en triplicata et à l'aide de cellules isolées de 3 donneurs différents pour les expérimentations en cultures primaires.

35 **2.1. Mesure de l'activité anti-VIH-1-LAI dans des cultures primaires de CMSP**

L'activité anti-VIH des composés et des deux composés de référence, le PMPA et

l'AZT, a été testée *in vitro* au moyen de cultures primaires de cellules mononucléées du sang périphérique humain (CMSP), préalablement activées par un mitogène, la phytohaemagglutinine (PHA)-P puis infectées par la souche de référence VIH-1-LAI (Barré-Sinoussi et al., 1983 Science, 1983, 220(4599), 868-871).

- 5 Plus précisément, ces cellules mononucléées ont été isolées du sang périphérique de donneurs en bonne santé par un gradient de densité sur coussin de Ficoll puis activées durant 3 jours par 1 µg/mL de PHA-P (Sigma) et 5 UI/mL d'interleukine(IL)-2 humaine recombinante (rHuIL-2, Roche). Ces CMSP ont été cultivées à +37°C sous 5 % de CO₂ en atmosphère humide dans du milieu de culture RPMI1640 glutamax™
- 10 supplémenté par 10 % de sérum de veau fœtal (SVF, préalablement inactivé par la chaleur (+56°C, 45 minutes)), une solution de 3 antibiotiques (penicilline, streptomycine et, néomycine ; PSN) et 10 UI/mL de rHuIL-2.

- Au terme de l'activation mitogénique, les cellules ont été réparties dans les puits de microplaques 96 puits à raison de 150 000 cellules par puits. Elles ont été pré-traitées
- 15 30 minutes par des concentrations croissantes des différents composés à tester puis infectées par 100 « tissue culture infectious doses 50% (TCID₅₀) » de la souche de référence à tropisme lymphocytaire, VIH-1-LAI. Au laboratoire, ce virus a été exclusivement amplifié à l'aide de cellules mononucléées du sang de cordon (CMSC) ou de CMSP activées. Le stock viral a été titré à l'aide du même modèle expérimental,
- 20 et la TCID₅₀ calculée après dilution-limite du stock viral au moyen de la formule de Spearman-Kärber (Kärber, 1931). Sept jours après l'infection, les surnageants de culture ont été collectés et congelés à -20°C jusqu'à la mesure de la réplication virale via la quantification de l'activité enzymatique de la transcriptase inverse (TI) à l'aide de la trousse Lenti kit RT (Cavidi).

- 25 En parallèle, au jour 7 de la culture, la cytotoxicité des composés a été évaluée vis-à-vis de CMSP activées par la PHA-P mais non-infectées. Ces éventuels effets vis-à-vis de la viabilité cellulaire ont été mesurés à l'aide d'un test colorimétrique au sel de méthyl de tétrazolium (MTS/PMS, Promega).

- Les données chiffrées ont été analysées à l'aide du logiciel SoftMax®Pro 4.6
- 30 (Molecular Devices). Les pourcentages d'inhibition de l'activité TI et de la viabilité cellulaire ont été calculés afin de déterminer les concentrations effectrices 50, 70 et 90% (CE₅₀, CE₇₀, et CE₉₀) et concentrations cytotoxiques (CC₅₀, CC₇₀ et CC₉₀) à partir d'une courbe d'effet-dose à 4 paramètres. L'indice de sélectivité (IS) a été calculé selon le rapport « CC₅₀/CE₅₀ ».

2.2. Mesure de l'activité antirétrovirale vis-à-vis de virus résistants aux inhibiteurs nucléos(t)idiques de la TI dans les cellules de la lignée lymphoïde T CD4+, H9

5 L'efficacité de 4 composés sélectionnés lors la première étape de screening vis-à-vis de VIH-1-LAI a été testée vis-à-vis de 6 souches virales résistantes, au moyen de cellules de la lignée lymphoïde T CD4+ H9 expérimentalement infectées. La souche virale de référence VIH-1-LAI a été testée en parallèle pour quantifier les degrés de résistance.

10

Les 6 souches virales résistantes sont issues du NIH AIDS Research & Reference Reagent Program VIH-1-4755-5, VIH-1-7303-3, VIH-1-52534-2, VIH-1-56252-1, VIH-1-71361-1, et VIH-1-7324-1) sont porteuses de mutations dans la TI (Les points de mutations de ces 6 virus sont précisés dans l'Annexe 1). Elles ont été retenues en
15 fonction de la structure chimique des composés les plus efficaces avec des degrés de résistance vis-à-vis des nucléosides de la série L existants différents. Ces souches virales ont été amplifiées et les stocks viraux titrés & l'aide des cellules de la lignée H9.

Plus précisément, s'agissant du test antiviral, les cellules ont été réparties dans les
20 puits de microplaques 96 puits à raison de 50 000 cellules par puits. Elles ont ensuite été pré-traitées 30 minutes par des concentrations croissantes des différents composés à tester puis infectées par 125 TCID50 des différentes souches résistantes. Sept et 14 jours après l'infection, les surnageants de culture ont été collectés et congelés à -20°C jusqu'à la mesure de la réplication virale via la quantification de l'activité enzymatique
25 de la TI. Les concentrations efficaces 50, 70 et 90% et les facteurs de résistance ont été calculées comme précédemment décrit. Une éventuelle cytotoxicité des molécules vis-à-vis des cellules de la lignée H9 a été appréciée par observation microscopique tout au long des cultures cellulaires.

30 2.3. Mesure de l'activité anti-VIH dans des cultures primaires de macrophages dérivés des monocytes

L'activité anti-VIH de l'AZT et du PMPA, comme molécules de référence, ainsi que des 4 composés sélectionnés lors du screening antivirale contre VIH-1-LAI a été testée
35 vis-à-vis de macrophages dérivés de monocytes (MDM) humains infectés expérimentalement par 4 souches à tropisme macrophagique (VIH-1/Ba-L, VIH-1-ADA, VIH-1-DAS et VIH-1-SF162 (Gartner et al., 1986 ; Huang et al., 1993 ; Boussin et al.,

1987 ; Cheng-Mayer C et al., 1988)).

Après isolement des CMSP par un gradient de Ficoll, les monocytes sont séparés des autres éléments cellulaires par tri magnétique au moyen de billes CD14+ (Miltenyi).

- 5 Ensuite, à raison de 250 000 cellules dans chaque puits d'une plaque 48 puits, les monocytes sont laissés 7 à 10 jours pour différenciation en macrophages à +37°C sous 5 % CO₂ en atmosphère humide, en milieu de culture RPMI1640 glutamax™ supplémenté par 10 % de SVF décomplémenté et une solution de 3 antibiotiques (PSN ; Rogez et al., 2003) et de 2 ng/mL de GM-CSF et 10 ng/mL de M-CSF (Peprotech).

10

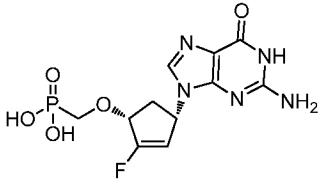
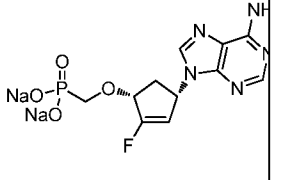
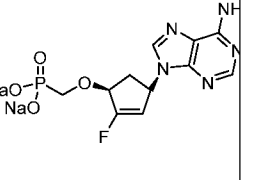
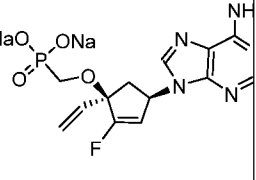
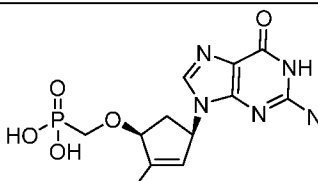
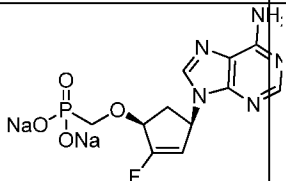
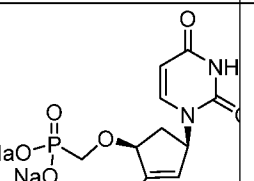
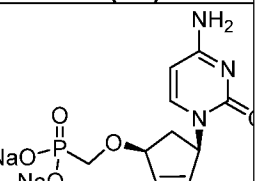
Au terme de ces 7 à 10 jours, après une observation microscopique permettant de s'assurer de la différenciation des monocytes en macrophages, les cellules ont été infectées par 2 500 TCID₅₀ de chaque virus. Au laboratoire, ces souches virales ont été exclusivement amplifiées à l'aide de CMSC et/ou CMSP. Les stocks viraux ont été

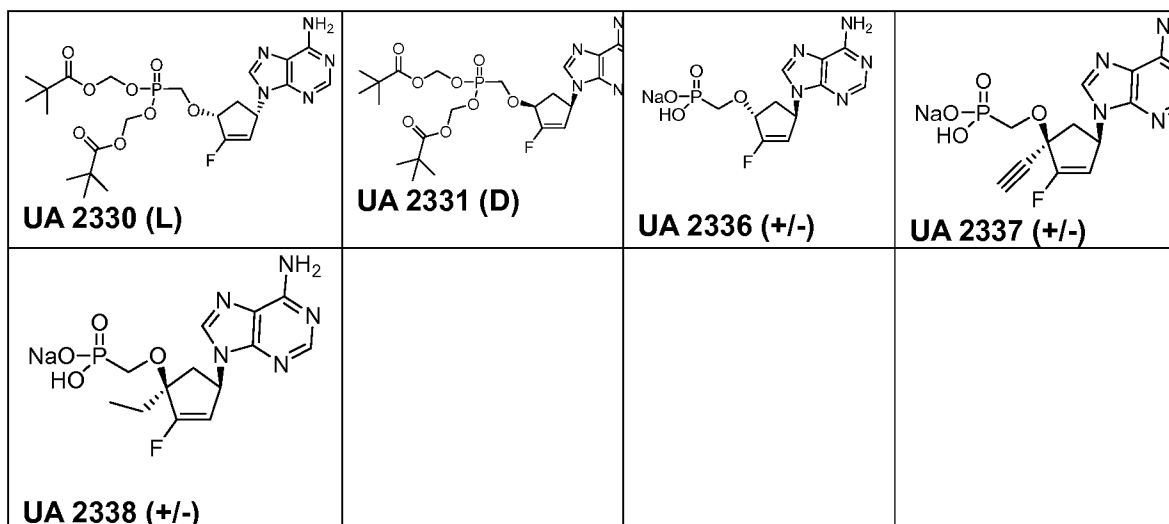
15 titrés à l'aide de CMSP activées par la PHA-P, et les TCID₅₀ calculées comme préalablement décrit par dilution-limite et au moyen de la formule de Spearman-Kärber (Kärber, 1931). Tout au long des 35 jours de culture, les surnageants ont été collectés et congelés à -20°C jusqu'à la mesure de la réplication virale et, le milieu de culture renouvelé. La réplication virale a été mesurée en quantifiant l'activité enzymatique de la

20 TI dans les surnageants de culture des 21 premiers jours, toujours à l'aide de la trousse Lenti kit RT (Cavidi). Les concentrations efficaces 50, 70 et 90% ont été calculées comme précédemment décrit et les effets des molécules sur la viabilité cellulaire ont été évalués en parallèle, tout au long des cultures par des observations microscopiques.

25

2.4. Composés utilisés

 UA 2275 (L)^a	 UA 2276 (L)	 UA 2277 (+/-)^c	 UA 2278 (+/-)
 UA 2292 (D)^b	 UA 2293 (D)	 UA 2328 (+/-)	 UA 2329 (+/-)



(L)^a : énantiomère L ; (D)^b : énantiomère D ; (+/-)^c : racémique

3. RESULTATS

3.1. Activité anti-VIH-1-LAI et cytotoxicité vis-à-vis de CMSP

Dans l'ensemble de ces cultures, une réplication de la souche virale VIH-1-LAI a été
 5 détectée à un niveau préalablement observé lors de précédentes expériences. Dans ce
 modèle expérimental et de manière cohérente pour les 6 donneurs de cellules et avec
 de précédentes expériences, l'AZT inhibe la réplication virale aux concentrations de
 l'ordre du nanomolaire (CE50 : 6 ± 3 nM, CE70 : 12 ± 5 nM & CE90 : 44 ± 22 nM). De
 même, le PMPA utilisé comme seconde molécule de référence lors de cette
 10 expérimentation est efficace vis-à-vis de la souche VIH-1-LAI avec des concentrations
 efficaces 50, 70 et 90% respectivement égales à 1076 ± 1112 nM, 2288 ± 2048 nM et
 8103 ± 4971 nM (**Tableau 1**).

Composés	Concentrations efficaces ou cytotoxiques (nM)				IS
	CE50	CE70	CE90	CC50	
UA2275	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	≥ 1
UA2276	187 ± 171	479 ± 159	1556 ± 644	$\geq 10\ 000$	$\geq 236 \pm 381$
UA2277	879 ± 513	1845 ± 1463	3949 ± 3189	$\geq 10\ 000$	$\geq 15 \pm 10$
UA2278	$\geq 7995 \pm 2806$	$\geq 9808 \pm 333$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 1.3 \pm 0.6$
UA2292	4751 ± 4606	$\geq 6158 \pm 4367$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 4.7 \pm 4.7$
UA2293	4305 ± 4037	$\geq 8348 \pm 2862$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 6 \pm 4.2$
UA2328	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	≥ 1
UA2329	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	≥ 1
UA2330	63 ± 43	162 ± 93	2070 ± 3066	5201 ± 5809	70 ± 36
UA2331	515 ± 136	1472 ± 666	4270 ± 2999	$\geq 10\ 000$	$\geq 20 \pm 5.4$
UA2336	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	≥ 1

UA2337	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	≥ 1
UA2338	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	≥ 1
AZT	6 ± 3	12 ± 5	44 ± 22	$\geq 1\ 000$	$\geq 255 \pm 215$
PMPA	1076 ± 1112	2288 ± 2048	8103 ± 4971	$\geq 100\ 000$	$\geq 306 \pm 277$

Tableau 1. Activité anti-VIH-1-LAI dans des CMSP infectées expérimentalement Les résultats sont issus de 3 ou 6 (pour UA2276, l'AZT et le PMPA) expériences indépendantes. Les concentrations efficaces ou cytotoxiques 50, 70 et 90% sont une moyenne des valeurs obtenues pour ces 3 ou 6 donneurs. Les résultats sont exprimés en nM. IS : Indice de sélectivité.

L'AZT et le PMPA disposent d'un large indice de sélectivité ($\geq 255 \pm 215$ et $\geq 306 \pm 277$ respectivement) puisqu'aucune cytotoxicité n'est observée à la concentration maximale testée (i.e. 1 μM et 100 μM respectivement).

Quatre composés parmi les composés UA testés démontrent une efficacité anti-VIH-1 avec des index de sélectivité respectivement de 236 pour UA2276, 15 pour UA2277, 70 pour UA2330 et 20 pour UA2331. Les deux composés les plus efficaces sont UA2276 (dont l'activité a été confirmée dans une seconde expérience) et UA2330 ; Toutefois, ce dernier (UA2330) présente une faible cytotoxicité à la plus forte concentration testée dans ces conditions expérimentales (i.e. 10 μM , 64% en moyenne sur les trois donneurs de CMSP ; CC50 de 5201 ± 5809 nM).

Il est à noter que les CE50 sont environ 10 à 100 fois plus faibles que celles du PMPA, structurellement le plus proche des molécules de référence testée, 187 nM pour UA2276 et 63 nM pour UA2330 vs. 1 076 nM pour le PMPA.

Les autres composés UA ont soit des efficacités et non reproductibles d'un donneur à un autre (ce qui est aussi un reflet du manque d'efficacité) entre les différents donneurs testés comme les composés UA2278, UA2292, UA2293 et UA2294), soit aucune efficacité anti-VIH-1.

Les 4 composés les plus fortement efficaces i.e. UA2276, UA2277, UA2330 et UA2331 ont été retenus et leur efficacité vis-à-vis de virus résistants à plusieurs antirétroviraux usités en clinique et vis-à-vis des monocytes/macrophages infectés in vitro par le VIH a été mesurée par la suite.

3.2. Activité anti-VIH-1-LAI et cytotoxicité vis-à-vis de cellules de la lignée

lymphoïde T4, H9

Les 4 composés UA2276, UA2277, UA2330 et UA2331 conservent leur efficacité anti-VIH-1 dans le modèle s'appuyant sur les cellules de la lignée H9 et non les CMSP. La diminution de la viabilité cellulaire induite par UA2330 est moindre sur les cellules de la lignée H9 que sur CMSP avec une toxicité relative de l'ordre de 18%. Pour les autres composés testés, aucune toxicité cellulaire n'a été observée.

Les résultats d'activité anti-VIH-1-LAI dans le modèle des cellules de la lignée H9 sont présentés dans le **tableau 2**.

		H9	CMSP
UA 2276	CE50	331	187 ± 171
	CE70	573	479 ± 159
	CE90	1349	1556 ± 644
	IS	≥30	≥236 ± 381
UA 2277	CE50	662	879 ± 513
	CE70	936	1845 ± 1463
	CE90	1555	3949 ± 3189
	IS	≥15	≥15 ± 10
UA 2330	CE50	113	63 ± 43
	CE70	213	162 ± 93
	CE90	586	2070 ± 3066
	IS	≥89	70 ± 36
UA 2331	CE50	1851	515 ± 136
	CE70	4004	1472 ± 666
	CE90	≥10 000	4270 ± 2999
	IS	≥5	≥20 ± 5.4
AZT	CE50	17	6 ± 3
	CE70	41	12 ± 5
	CE90	111	44 ± 22
	IS	≥60	≥255 ± 215
PMPA	CE50	134	1076 ± 1112
	CE70	315	2288 ± 2048
	CE90	734	8103 ± 4971
	IS	≥742	≥306 ± 277

Tableau 2. Comparaison des activités anti-VIH-1-LAI de l'AZT, du PMPA et des composés UA2276, UA2277, UA2330 et UA2331 dans la lignée

cellulaire H9 et les CMSP. Les résultats sont exprimés en nM. IS: index de sélectivité

Hormis le PMPA et le composé UA 2331 (respectivement, 10 fois plus efficace et 10 fois moins efficace dans les cellules H9), les composés présentent des activités comparables entre les deux types cellulaires. La CE50 la plus faible est observée pour le composé UA2330 (CE50 = 113 nM). L'absence de toxicité de ce composé dans la lignée cellulaire H9 fait que ce composé présente un IS supérieur dans ce modèle expérimental que le composé UA2276. Ces deux composés sont donc bien les plus actifs vis-à-vis de la souche VIH-1-LAI et les plus intéressants.

10

3.3. Efficacité vis-à-vis de souches virales résistantes aux INTI

Les 6 souches virales sélectionnées (VIH-1-4755-5, VIH-1-7303-3, VIH-1-52534-2, VIH-1-56252-1, VIH-1-71361-1, et VIH-1-7324-1) se sont répliquées à haut bruit dans les cellules de la lignée H9.

Selon les données du NIH (Annexe 1), tous les virus sauf VIH-1-71361-1 sont résistants à l'AZT. Dans nos conditions expérimentales et en s'attachant au RF calculé à partir des EC50 mais aussi à partir des EC70 et/ou EC90, les résultats sont identiques avec seul VIH-1-71361-1 comme souche sensible à l'AZT et, les 3 virus les plus résistants (RF $\geq$ 60) sont VIH-1-52534-2, VIH-1-4755-5 et VIH-1-7303-3).

Pour le PMPA et en s'attachant au RF calculés à partir des EC50, 70 ou 90, tous les virus sont résistants à cette molécule et VIH-1-56252-1 (RF50 = 12 & RF90 RF $\geq$ 136) & VIH-1-7303-3 (RF50 = 272 & RF90 RF=127) sont les plus résistants, comme décrit par le NIH (**Tableau 3**).

Virus	UA 2276				UA 2277			
	CE50	CE70	CE90	RF	CE50	CE70	CE90	RF
LAI	331	573	1 349		662	936	1555	
56252-1	687	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	2	1005	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	2
7324-1	420	1 983	9 138	1	176	1 683	$\geq 10\ 000$	0
52534-2	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	30	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	15
71361-1	906	2025	10 000	2	3 728	7 325	10 000	6
4755-5	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	30	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	15
7303-3	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	30	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	15

Virus	UA 2330				UA 2331			
	CE50	CE70	CE90	RF	CE50	CE70	CE90	RF
LAI	113	213	586		1 851	4 004	$\geq 10\ 000$	
56252-1	99	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	1	963	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	1
7324-1	16	73	705	0	242	853	3 556	0
52534-2	586	1 589	$\geq 10\ 000$	5	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	5
71361-1	110	125	162	1	686	1 299	7 803	0
4755-5	589	785	980	5	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	5
7303-3	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	47	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	$\geq 10\ 000$	5

Virus	AZT				PMPA			
	CE50	CE70	CE90	RF	CE50	CE70	CE90	RF
LAI	17	41	111		134	315	734	
56252-1	28	258	≥1 000	2	1 649	3 641	≥100 000	12
7324-1	29	331	≥1 000	2	100	533	4 547	1
52534-2	≥1 000	≥1 000	≥1 000	60	6 173	15 575	46 361	46
71361-1	36	47	≥1 000	2	96	681	11 122	1
4755-5	≥1 000	≥1 000	≥1 000	60	177	1 547	38 611	1
7303-3	≥1 000	≥1 000	≥1 000	60	36 632	59 418	92 932	272

Tableau 3. Efficacité anti-virus résistants des 4 composés UA2276, UA2277, UA2330 et UA2331 ainsi que de l'AZT et du PMPA dans la lignée H9.

5 Les résultats sont exprimés en nM. RF: facteur de résistance

S'agissant des composés UA, si on s'intéresse aux EC90 des quatre composés pour tous les virus résistants, on s'aperçoit qu'UA2276 et UA2277 sont inefficaces vis-à-vis de tous ces virus. En revanche, les composés UA2330 et UA2331 sont plus efficaces vis-à-vis de certains de ces virus. Si on s'intéresse à la plus efficace des deux vis-à-vis de VIH-1-LAI mais aussi dans ce domaine i.e. UA2330, cette molécule est efficace, certes à des degrés variables et pas contre les souches les plus résistantes au PMPA, vis-à-vis de 4 des souches testées i.e. VIH-1-4755-5, VIH-1-52534-2, VIH-1-71361-1, et VIH-1-7324-1. Il est à noter que toutes ces 4 souches sont hautement résistantes à la 3TC, un autre dérivé nucléosidique de série L.

15 Au niveau moléculaire, UA2330 est capable d'être efficace vis-à-vis des virus portant la mutation en position 184, responsable majoritairement de la résistance à la 3TC. Pour la mutation, en position 65 K→R, il semble en être de même puisque ce composé est efficace contre VIH-1-71361-1, muté uniquement en position 65. En revanche, UA2330 pourrait être moins efficace vis-à-vis des souches virales porteuses des mutations associées avec celle en position 151 Q → M (i.e. mutations en positions 75, 20 77, 116 & 151). Ces mutations distinguent les souches VIH-1-71361-1 et VIH-1-56252-1, la seconde portant ces mutations « 151 » en plus de celle en position 65 K→R (Figure 1).

25 3.4. Activité anti-VIH dans les cultures primaires de MDM infectés par des souches à tropisme macrophagique

Il est à noter qu'aucune altération de la viabilité cellulaire n'a été observée pour tous les composés testés sauf pour UA2331 pour le premier donneur à la concentration de 100 µM.

30 Les 4 virus se répliquent à des niveaux différents dans les MDM humains. A 100 nM,

l'AZT inhibe complètement ou quasi-complètement i.e. entre 90 et 100% la réplication des 4 souches rétrovirales dans les MDM (Tableaux 4, 5, 6 & 7). A 10 nM, cette activité est de l'ordre de 50 ou 80% (Tableaux 4, 5, 6 & 7). Le PMPA, autre molécule de référence est légèrement moins efficace que l'AZT puisque l'inhibition de la réplication virale est complète jusqu'à 1 ou 10 μ M.

S'agissant des molécules UA, elles sont toutes moins efficaces que ces deux molécules de référence. Des quatre molécules UA2330 & UA2276 restent les plus efficaces des 4 (Tableaux 4, 5, 6 & 7). Elles inhibent la réplication virale à hauteur de 80%, 100%, 85-90% & 100% pour respectivement VIH-1/Ba-L, VIH-1-DAS, VIH-1-ADA & VIH-1-SF162. En terme d'EC50 calculées pour le modèle d'infection par VIH-1/Ba-L, les valeurs sont les suivantes pour les 3 donneurs : UA2330 = $2\,855 \pm 940$ nM & UA2276 = $5\,276 \pm 2\,538$ nM.

/Ba-L Conc. (nM)	% inhibition					
	PMPA	AZT	UA 2276	UA 2277	UA 2330	UA 2331
100 000	98 $\pm$ 1	-	-	-	-	-
10 000	98 $\pm$ 1	-	77 $\pm$ 9	71 $\pm$ 4	83 $\pm$ 5	51 $\pm$ 6
1 000	91 $\pm$ 6	-	13 $\pm$ 16	24 $\pm$ 5	26 $\pm$ 12	3 $\pm$ 18
100	47 $\pm$ 16	96 $\pm$ 2	0 $\pm$ 14	11 $\pm$ 17	0 $\pm$ 27	0 $\pm$ 22
10	0 $\pm$ 21	54 $\pm$ 12	0 $\pm$ 10	7 $\pm$ 17	0 $\pm$ 12	0 $\pm$ 16
1	3 $\pm$ 11	-	0 $\pm$ 5	1 $\pm$ 17	0 $\pm$ 17	0 $\pm$ 30
0,1			0 $\pm$ 6	0 $\pm$ 19	0 $\pm$ 33	0 $\pm$ 27
ED50	116 $\pm$ 536	-	5 276 $\pm$ 538	3 378 $\pm$ 461	2 855 $\pm$ 940	9 576 $\pm$ 367
ED70	232 $\pm$ 95	-	8 335 $\pm$ 276	9 822 $\pm$ 251	6 839 $\pm$ 2409	$\geq 10\,000$
ED90	811 $\pm$ 359	-	$\geq 10\,000$	$\geq 10\,000$	$\geq 10\,000$	$\geq 10\,000$

Tableau 4. Activité anti-VIH-1/Ba-L de l'AZT, du PMPA et des 4 composés UA vis-à-vis de macrophages dérivés des monocytes humains, infectés expérimentalement. Dans nos conditions expérimentales, l'activité antirétrovirale d'une molécule antivirale de référence comme l'AZT (10 nM) est complète (100 $\pm$ 0% d'inhibition)

-ADA Conc. (nM)	% inhibition					
	PMPA	AZT	UA 2276	UA 2277	UA 2330	UA 2331
100 000	98 $\pm$ 0	-	-	-	-	-
10 000	98 $\pm$ 0	-	91 $\pm$ 4	82 $\pm$ 19	83 $\pm$ 17	65 $\pm$ 19
1 000	-	-	34 $\pm$ 35	64 $\pm$ 8	11 $\pm$ 57	29 $\pm$ 22
100	-	100 $\pm$ 0	-	-	-	-
10	-	42 $\pm$ 50	-	-	-	-

Tableau 5. Activité anti-VIH-1-ADA de l'AZT, du PMPA et des 4 composés UA vis-à-vis de macrophages dérivés des monocytes humains, infectés expérimentalement.

-DAS	% inhibition					
Conc. (nM)	PMPA	AZT	UA 2276	UA 2277	UA 2330	UA 2331
100 000	98 ± 3	-	-	-	-	-
10 000	100 ± 0	-	100 ± 0	96 ± 5	100 ± 0	83 ± 9
1 000	-	-	78 ± 6	85 ± 4	24 ± 22	60 ± 8
100	-	100 ± 0	-	-	-	-
10	-	87 ± 2	-	-	-	-

5 Tableau 6. Activité anti-VIH-1-DAS de l'AZT, du PMPA et des 4 composés UA vis-à-vis de macrophages dérivés des monocytes humains, infectés expérimentalement.

-SF 162	% inhibition					
Conc. (nM)	PMPA	AZT	UA 2276	UA 2277	UA 2330	UA 2331
100 000	100 ± 0	-	-	-	-	-
10 000	-	-	100 ± 0	97 ± 2	99 ± 1	81 ± 14
100	-	100 ± 0	-	-	-	-

10 Tableau 7. Activité anti-VIH-1-SF162 de l'AZT, du PMPA et des 4 composés UA vis-à-vis de macrophages dérivés des monocytes humains, infectés expérimentalement.

4. Conclusions

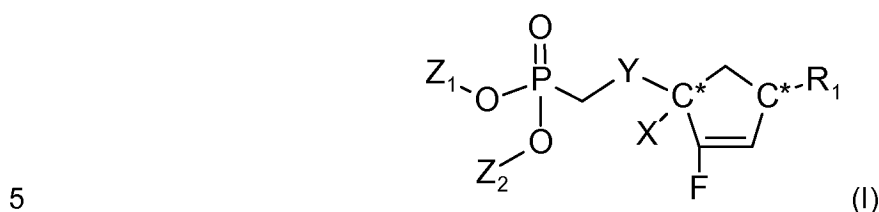
15 Les efficacités antivirales des deux molécules de référence sont cohérentes avec celles observées au préalable lors d'autres expérimentations.

S'agissant des molécules UA, deux composés sont plus efficaces, les composés UA2276 & UA2330. Même si l'efficacité vis-à-vis des macrophages infectés est moindre, on notera l'efficacité toute particulière de l'UA2330 vis-à-vis de certains virus
20 résistants.

L'invention n'est pas limitée aux modes de réalisations présentés et d'autres modes de réalisation apparaîtront clairement à l'homme du métier.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I suivante :



ou un sel de celui-ci,

ou une pro-droque de celui-ci,

où C* représente un carbone asymétrique, et

où indépendamment les uns des autres :

10 - R₁ représente une purine ou une pyrimidine, ou plus généralement un hétérocycle azoté,

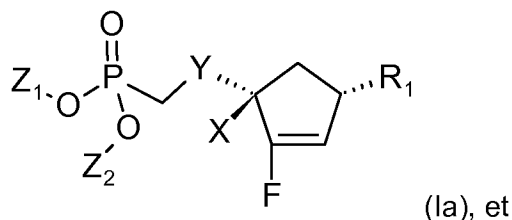
- Y représente un atome d'oxygène,

15 - X représente un atome d'hydrogène, un groupe vinyle, un groupe éthyne, un groupe -CF₃, un groupe -CH₂OH, un groupe monofluorométhyle -CH₂F, un groupe méthylazide -CH₂N₃, un groupe méthyle, et

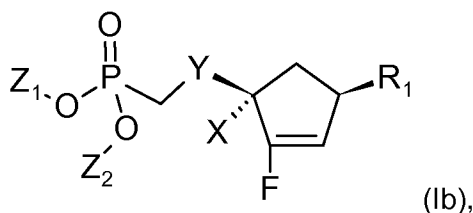
- Z₁ et Z₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe phosphate, un groupe pyrophosphate, ou un groupement protecteur temporaire de la fonction phosphate ou phosphonate..

20 2. Composé selon la revendication 1, choisi parmi

- les composés de formule la suivante :

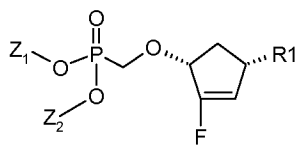


- Les composés de formule Ib suivante :

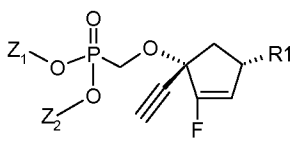


25 où R₁, X, Y, Z₁ et Z₂ sont tels que définis dans la revendication 1.

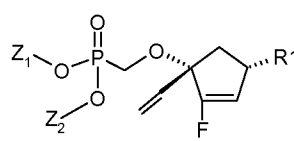
3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, ledit composé étant choisi par les composés suivants :



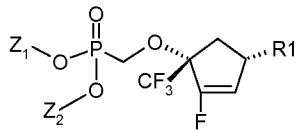
la2,



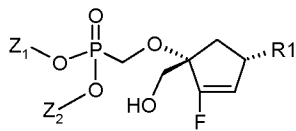
la4,



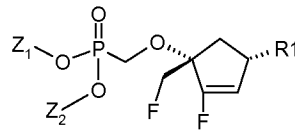
la6.



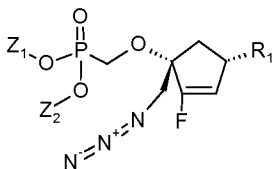
la10,



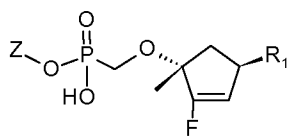
la14,



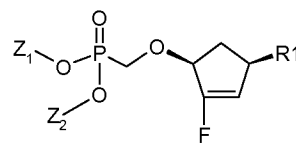
la16,



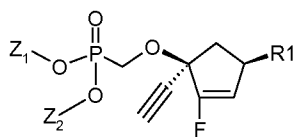
la18,



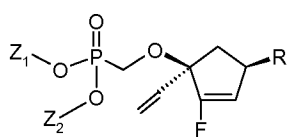
la20,



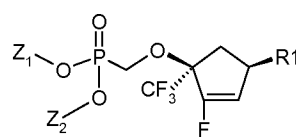
lb2,



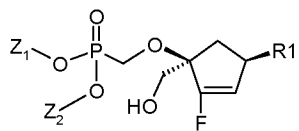
lb4,



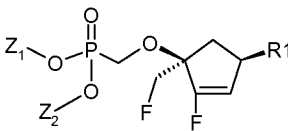
lb6,



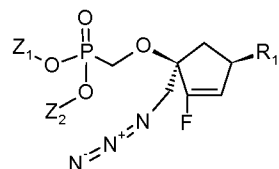
lb10,



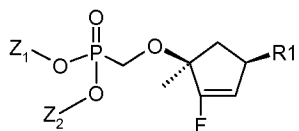
lb14,



lb16,



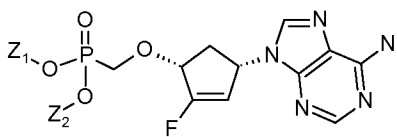
lb18 et



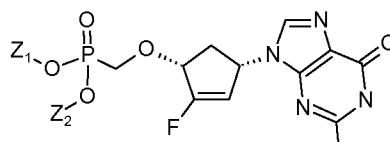
lb20,

10 où R₁, Z₁ et Z₂ sont tels que définis dans la revendication 1.

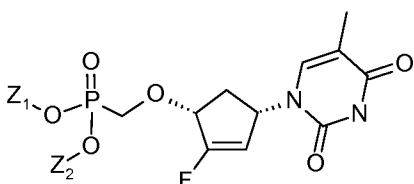
4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.



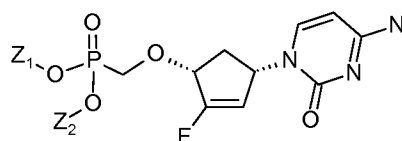
la2A,



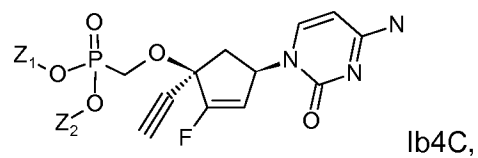
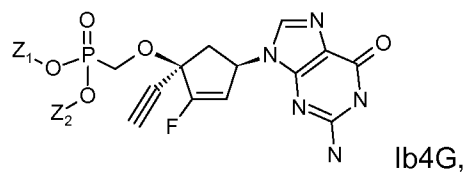
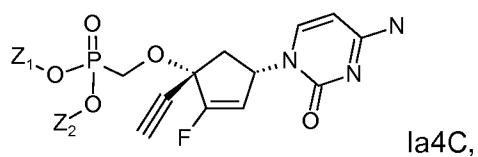
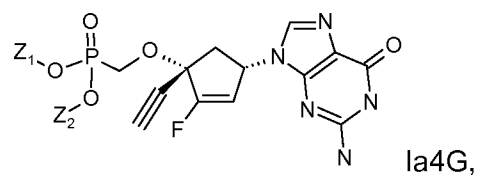
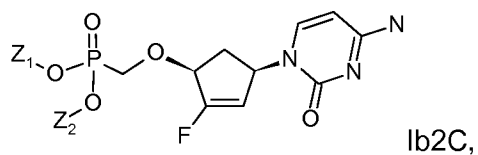
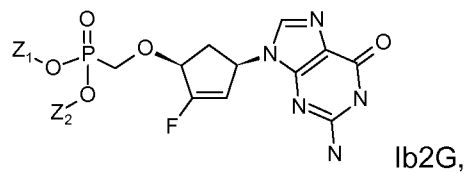
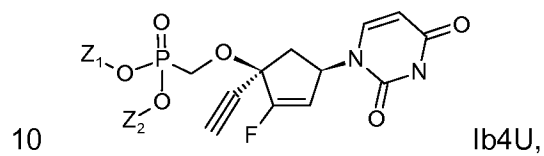
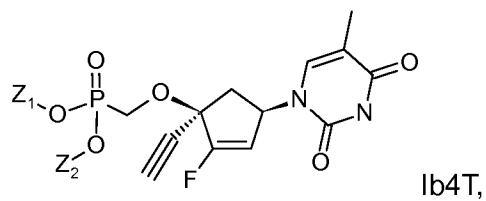
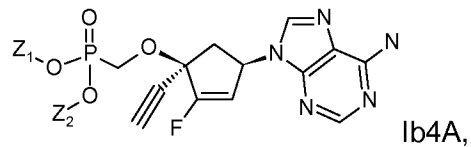
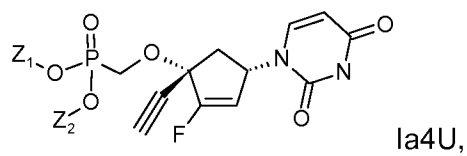
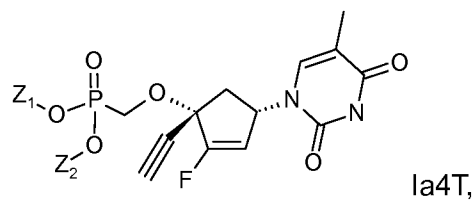
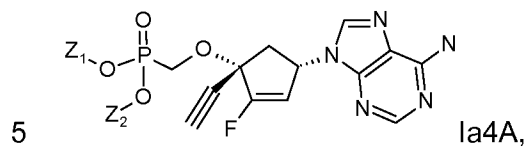
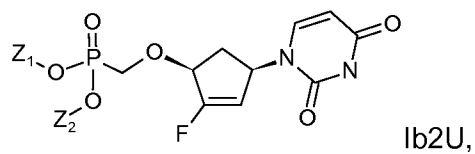
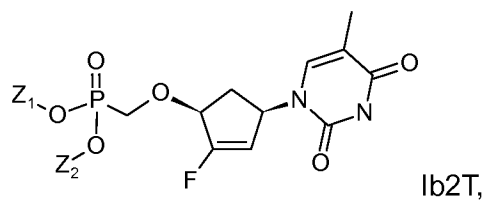
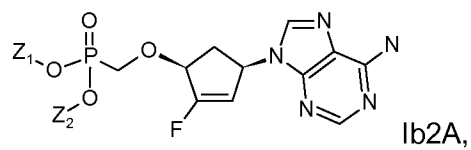
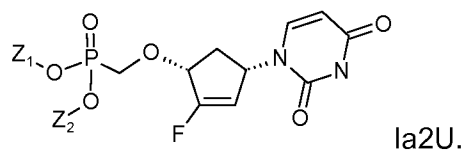
la2G,

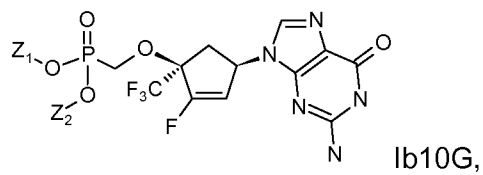
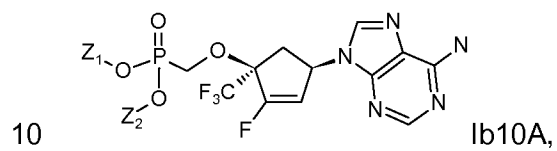
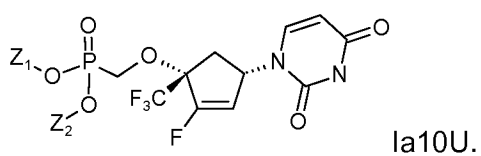
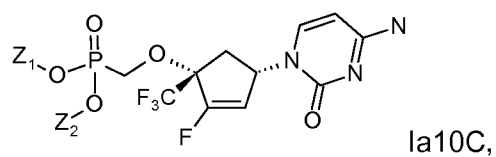
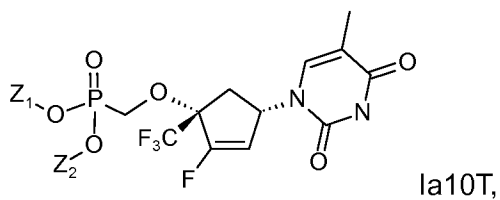
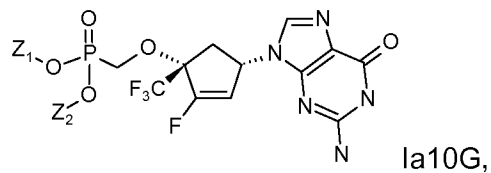
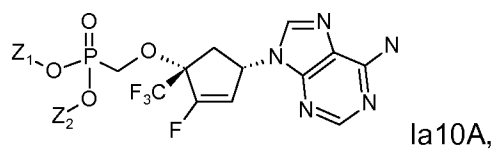
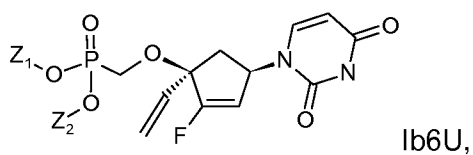
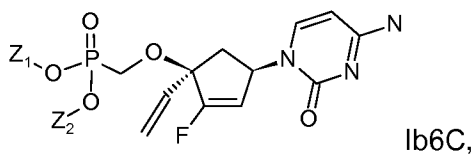
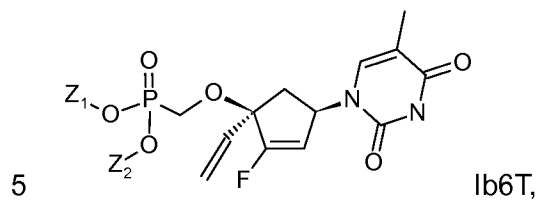
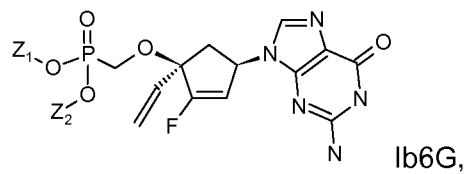
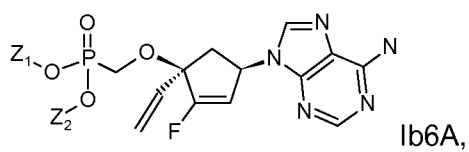
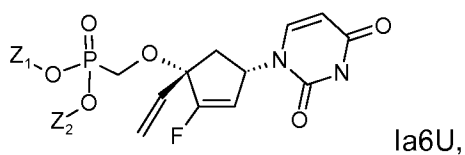
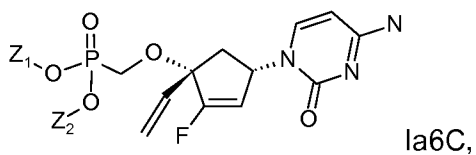
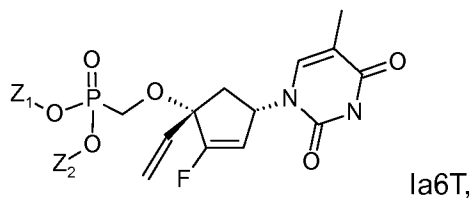
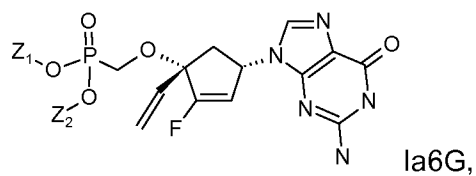
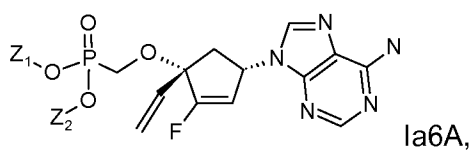


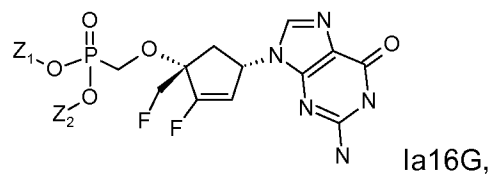
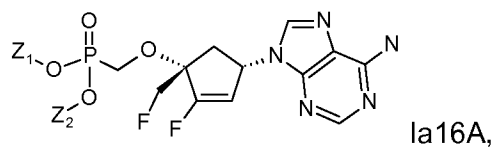
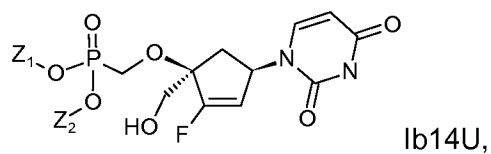
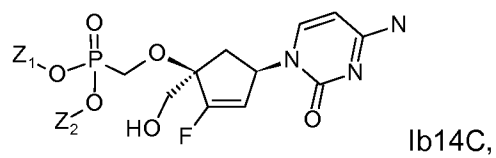
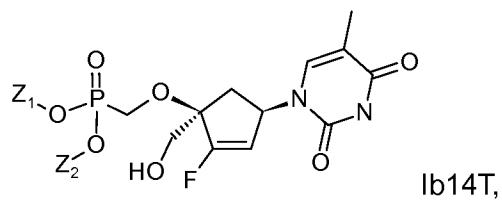
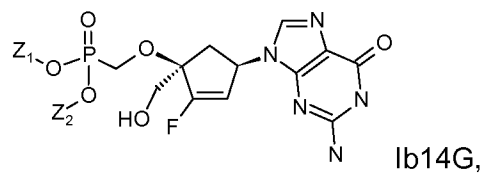
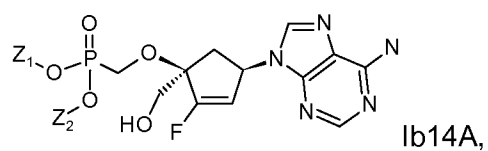
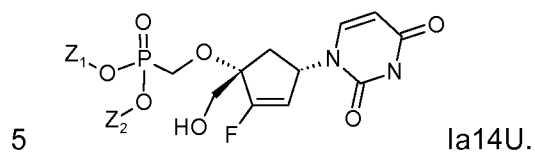
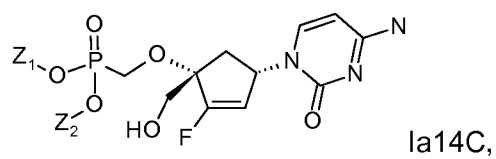
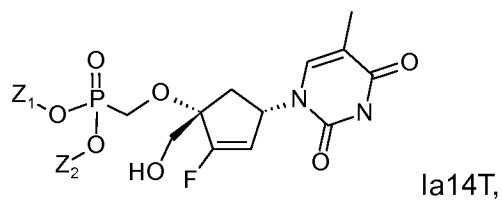
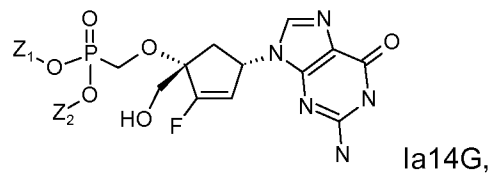
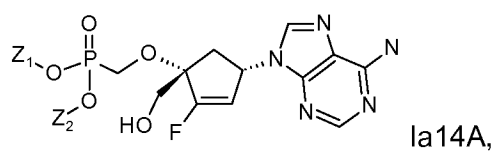
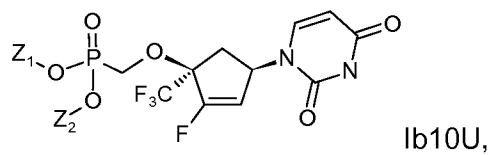
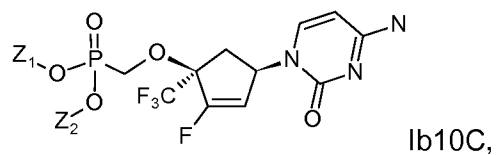
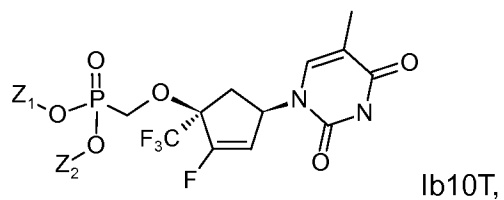
la2T,

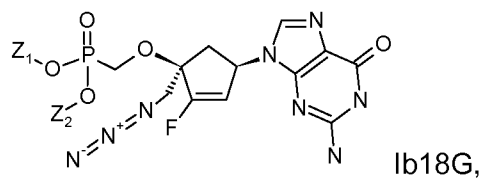
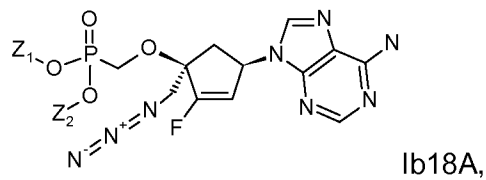
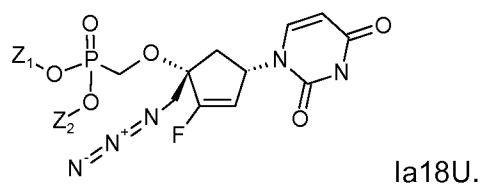
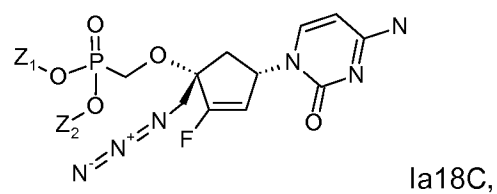
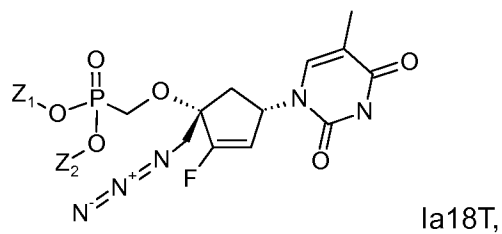
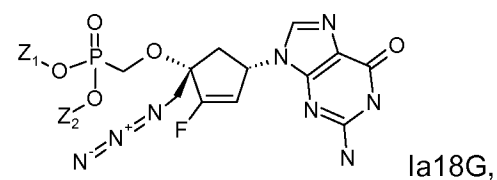
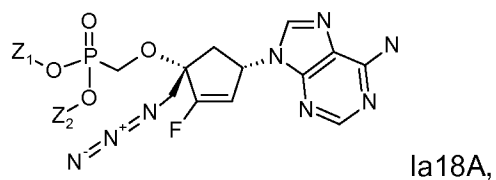
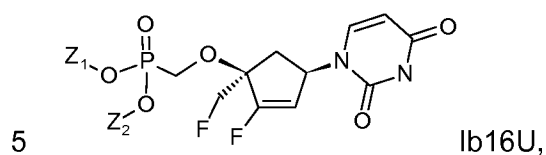
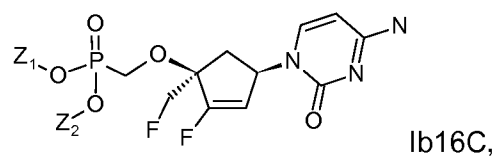
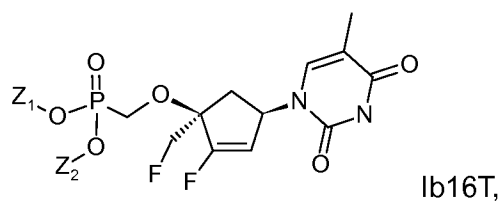
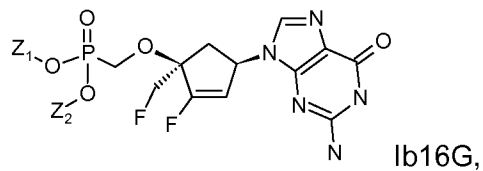
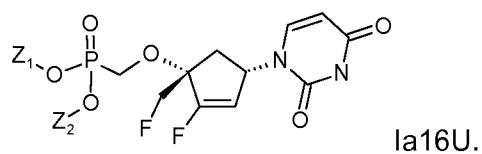
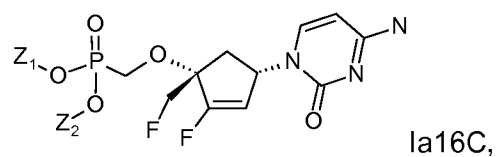
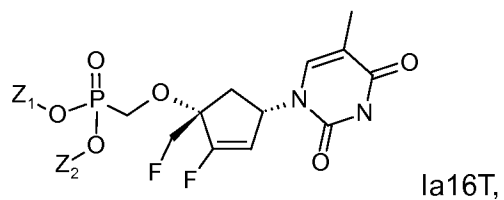


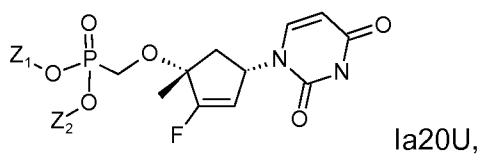
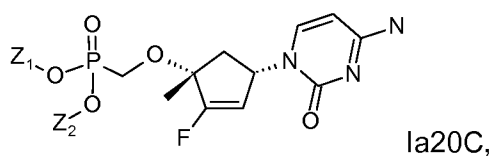
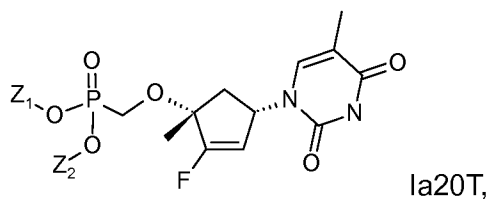
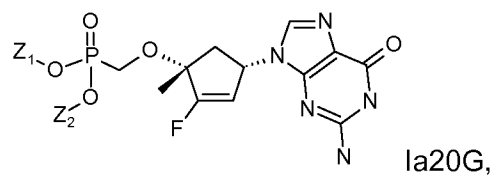
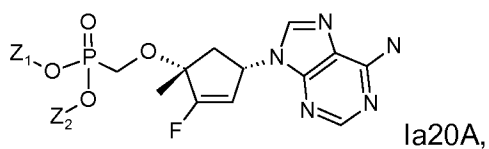
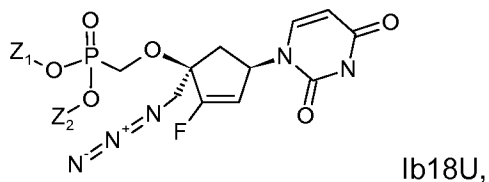
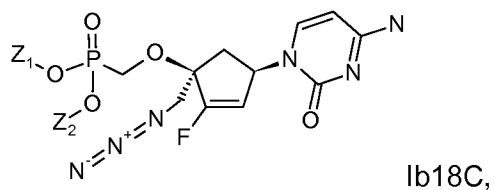
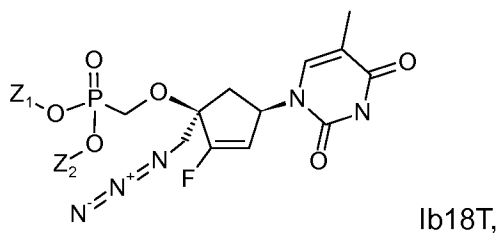
la2C,



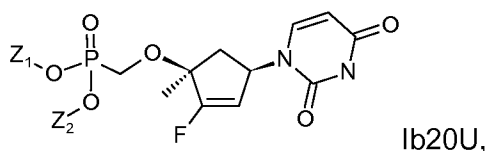
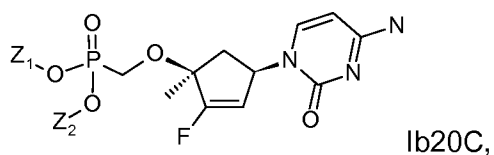
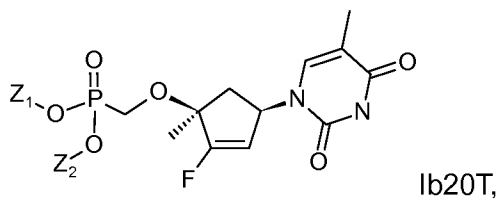
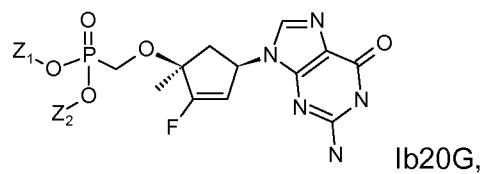
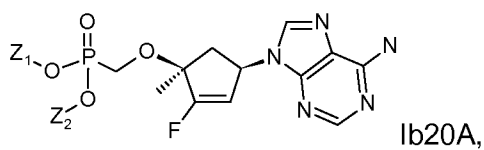








5



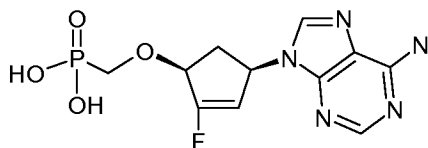
ou un sel de ceux-ci.

10

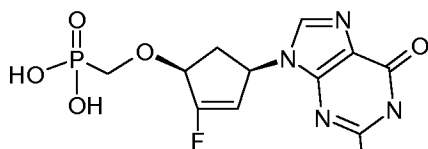
où Z_1 et Z_2 sont tels que définis dans la revendication 1.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ledit composé étant choisi parmi les composés suivants :

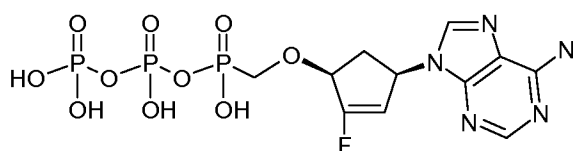
88



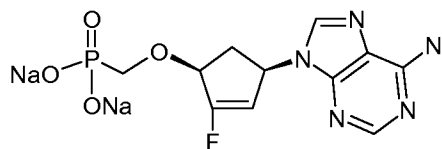
- le composé , ou les formes mono ou disodique de celui-ci,



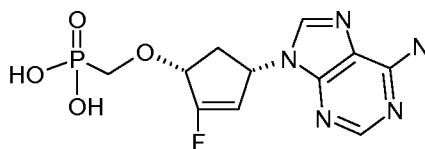
- le composé , ou les formes mono ou disodique de celui-ci



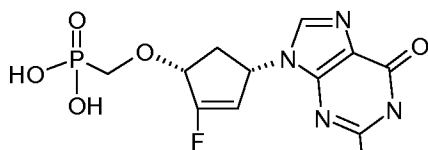
5 - le composé , ou les formes mono ou disodique de celui-ci



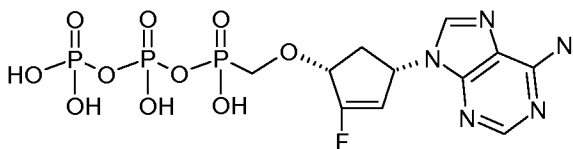
- le composé ,



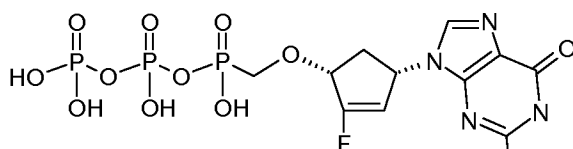
- le composé ou les formes mono ou disodique de celui-ci



10 - le composé , ou les formes mono ou disodique de celui-ci

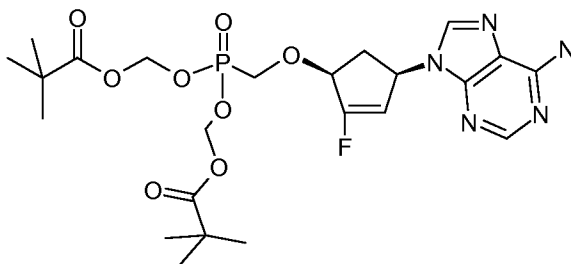


- le composé , ou les formes mono, di, tri ou tétrasodique de celui-ci,



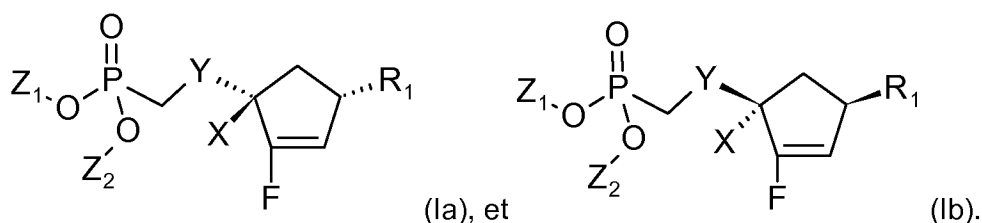
15 - le composé , ou les formes mono ou

disodique de celui-ci, ou



- le composé

6. Racémate essentiellement constitué d'un mélange des composés de formule la et
5 lb suivantes



ou d'un sel de ceux-ci,

ou une prodrogue de ceux-ci

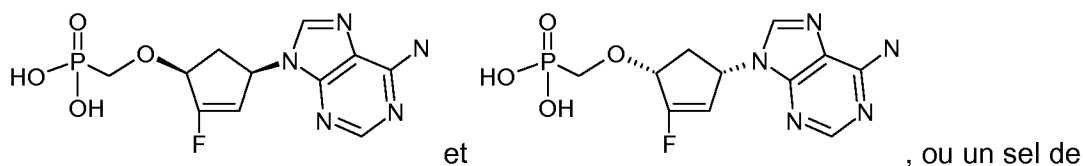
où indépendamment les uns des autres :

- 10 - R₁ représente une purine ou une pyrimidine,
- Y représente un atome d'oxygène,
- X représente un atome d'hydrogène, un groupe vinyle, un groupe éthyne, un
groupe -CF₃, un groupe méthylalcool -CH₂OH, un groupe monofluorométhyle -CH₂F,
un groupe méthylazide -CH₂N₃ ou un groupe méthyle, ou un -OH, de sorte que si X=-
15 OH, Y est un -CH₂- et

- Z₁ et Z₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un
groupe phosphate, un groupe pyrophosphate, ou un groupement protecteur temporaire
de la fonction phosphate ou phosphonate,

et notamment les racémates suivants, ou des sels de ceux-ci:

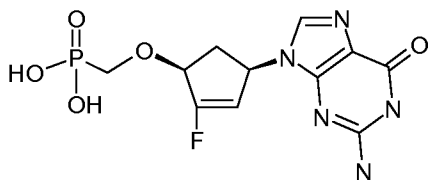
- 20 - un mélange des composés énantiomères de formules suivantes :



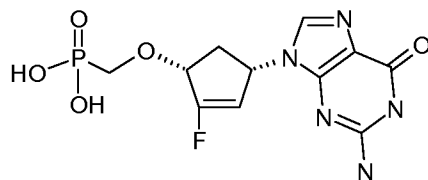
ceux-ci, notamment un sel mono ou disodique,

- un mélange des composés énantiomères de formules suivantes :

90



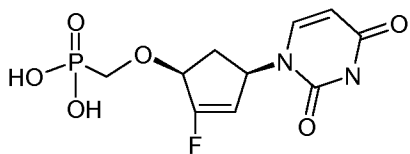
et



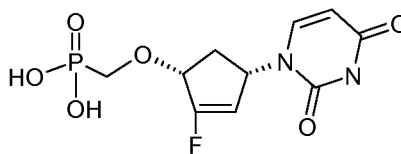
, ou un sel de

ceux-ci, notamment un sel mono ou disodique,

- un mélange des composés énantiomères de formules suivantes :



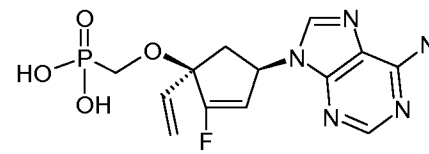
et



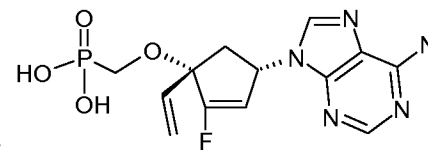
, ou un sel de

5 ceux-ci, notamment un sel mono ou disodique et

- un mélange des composés énantiomères de formules suivantes :



et



, ou un sel de

ceux-ci, notamment un sel mono ou disodique.

10 7. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un racémate selon la revendication 6, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un racémate selon la revendication 6, pour son utilisation en tant que médicament.

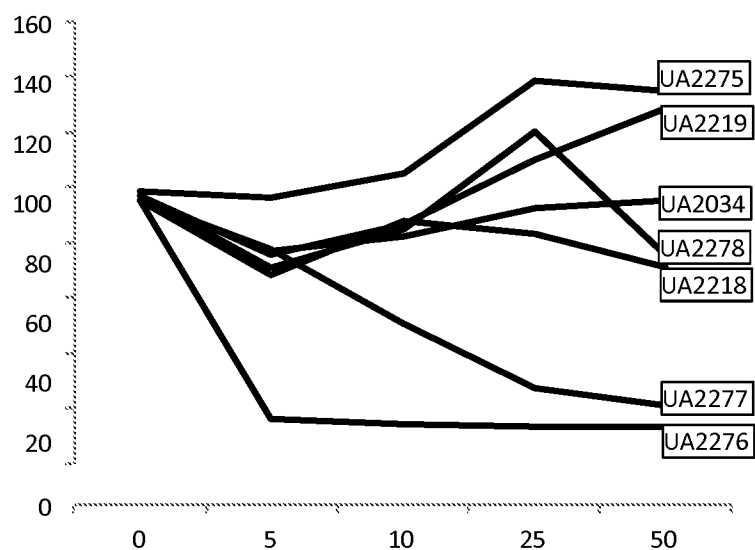
9. Composition comprenant au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, et/ou au moins un racémate selon la revendication 6, pour son utilisation dans le cadre du traitement d'infections virales, notamment des infections rétrovirales.

10. Composition pour son utilisation selon la revendication 9, dans laquelle ladite infection virale est une infection par les virus de l'hépatite B (HBV) ou de l'hépatite C (HCV), les virus HTLV-1 ou 2, les virus de l'herpès 1 et 2, les virus de la famille des Coronaviridae, dont les Coronavirus, notamment le SARS-CoV responsable du SRAS, les virus de la famille des Flaviviridae, dont le virus de la fièvre jaune, le virus du Nil occidental, et le virus de la dengue, les virus de la famille des Picornaviridae, dont les poliovirus et les rhinovirus et les virus de la famille des Togaviridae, dont le virus de la

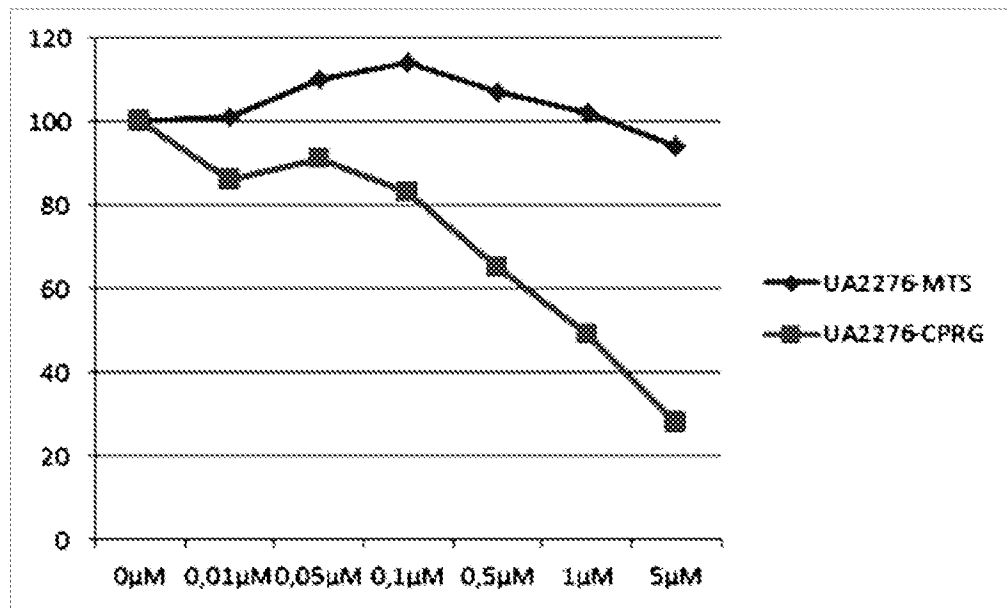
rubéole, le virus de la Ross River, le virus de Sindbis et le virus du Chikungunya.

11. Composition pour son utilisation selon la revendication 9, dans laquelle ladite infection virale est une infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

1/3

**Figure 1****Figure 2**

2/3

**Figure 3**

Clone	[p24] (log. pg/ml)	Mutations NRTI										Niveau de résistance												
		41	67	70	210	215	219	184	69	44	118	75	77	116	151	ins	65	74	ABC	DDI	3TC	D4T	TDF	DDC
7324-1	4.64	L	N	R	F	E		N										4.2	1.7	4.1	2.6	8.1	1	9.23
7324-4	4.75	L		R	F	E												3.8	1.5	3.6	2.3	5.2	1.4	4.84
10076-4	5.77	L			Y		V											3.8	1.6	>>	1.6	1.3	1.8	6.3
7295-1	5.07	L	N	R	F	Q	V	N										6.1	1.9	>>	1.9	1.1	2.3	9.9
4755-5	5.45	L	N		W	Y	V	D	I									7.7	2.4	>>	3.9	2.3	3.2	6.1
6463-13	5.24	L	N		W	Y	V		I									7.4	2.1	>>	4.1	1.5	3.3	2.4
7303-3	5.40	L	N		W	Y	V	D	I									8.4	2.5	7.5	6.7	5.9	1.8	>>
1617-1	5.51			G			V	K			I	L	Y	M				>>	2.3	>>	1.1	2.4	4.7	2.1
35764-2	6.21	L	N		W	Y	V				I	L	Y	M				7.1	1.1	5.4	1.1	1.9	1.7	5.5
29129-2	4.48				W	Y	V											5	1.7	>>	2.2	1.6	2	3.0
52534-2	5.66	L			W	Y	V								SS						Pending			
56252-1	4.48			R			V				I	L	Y	M		R					Pending			

Note :

- 1) Ins : insertion d'un ou plusieurs acides aminés entre les codons 69 et 70. Le plus fréquent est SS.
- 2) La résistance est déterminée par le text ViroLogicSense™
- 3) >> : supérieur à la limite haute du test de détection

Abréviations 3TC : lamivudine, ABC : abacavir, AZT/ZVD : zidovudine, D4T : stavudine, DDC : zalcitabine, DDI : didanosine, TDF : tenofovir

P24 log pg/ml	Niveau de diminution de la susceptibilité						Mutations	
	ZVD	d4T	TDF	ABC	ddl	3TC		
71351-1	5.4	0.7	3.8	3.6	3	10	K65R	
8415-2	5.3	0.3	1.1	9.1	3 >>		K65R	M184V

Figure 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2016/053580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07F9/6512 C07F9/6561 A61K31/662
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/225249 A1 (SHI JUNXING [US]) 27 September 2007 (2007-09-27) cited in the application claims 1,4,8,11 -----	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 March 2017

Date of mailing of the international search report

17/03/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2016/053580

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007225249 A1	27-09-2007	BR PI0709127 A2	28-06-2011
		CA 2645859 A1	04-10-2007
		CN 101454332 A	10-06-2009
		EP 2004661 A2	24-12-2008
		KR 20090007569 A	19-01-2009
		US 2007225249 A1	27-09-2007
		WO 2007112028 A2	04-10-2007

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2016/053580

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07F9/6512 C07F9/6561 A61K31/662
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07F A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2007/225249 A1 (SHI JUNXING [US]) 27 septembre 2007 (2007-09-27) cité dans la demande revendications 1,4,8,11 -----	1-11



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 mars 2017

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/03/2017

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Voyiazoglou, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2016/053580

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2007225249 A1	27-09-2007	BR PI0709127 A2	28-06-2011
		CA 2645859 A1	04-10-2007
		CN 101454332 A	10-06-2009
		EP 2004661 A2	24-12-2008
		KR 20090007569 A	19-01-2009
		US 2007225249 A1	27-09-2007
		WO 2007112028 A2	04-10-2007
