

O13 : Synthèse et évaluation biologique de carbonucléosides inédits à visée anti VIH

Ali Douadi¹, Gérard Audran², Lanez Touhami³ et Oumelkeir Rahim¹

¹Laboratoire VPRS, Faculté des sciences, de la technologie et de sciences de la matière,
Université Kasdi Merbah Ouargla 30000. e-mail : alidouadi@yahoo.fr

²Institut des sciences moléculaires, Equipe STÉRÉO, Université Paul Cézanne, Marseille,
France.

³Laboratoire VTRS, Département des sciences et de technologie, Centre Universitaire d'El-
Oued 39000.

Introduction :

Les infections virales représentent aujourd'hui une des principales causes de mortalité dans le monde. Ainsi la recherche et la mise au point de nouvelles molécules, capables de traiter ou de conduire à l'éradication de ces maladies, est d'une grande importance. Aujourd'hui parmi une vingtaine de composés approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) dans le traitement du SIDA, un tiers est de nature nucléosidique.

Les nucléosides constituent les éléments fondamentaux des acides nucléiques (ADN ou ARN). La Chimie des nucléosides représente un des développements majeurs dans le domaine de la chimie fine. L'importance biologique de ces composés est apparue dès la première moitié du vingtième siècle en raison de leur rôle dans la transmission de l'information génétique et dans la synthèse des protéines. Cette fonction particulière implique que ces composés, après quelques modifications, constitue une source importante d'agents thérapeutiques.

Les modifications structurales, situées sur la partie osidique comme sur la base nucléique, ont mené à des composés capables de limiter la progression des tumeurs ou d'inhiber la réplication virale en bloquant une des étapes clé du cycle cellulaire. De plus, les phénomènes de résistances virales peuvent apparaître dans des délais plus ou moins longs. C'est pourquoi la recherche de nouveaux analogues est toujours d'actualité. La recherche de nouvelles molécules de types carbonucléosidiques reste un sujet d'actualité, en particulier en raison des phénomènes de résistance virale qui peuvent apparaître vis à vis de telle ou telle structure. En raison du grand nombre de cibles l'activité de ces composés ne peut cependant que très difficilement être prédite à l'avance, il est donc nécessaire de synthétiser de nouvelles molécules et de les tester.

Le schéma récapitulatif suivant met en exergue l'approche développée et l'idée directrice qui sera suivie au cours de ce travail :

risque d'hypersensibilité¹⁴ (10% des patients) et peut augmenter la possibilité d'infractus du myocarde (90% des patients).

Dans le but de découvrir des composés plus actifs et/ou moins toxiques que l'abacavir, nous avons entrepris la synthèse et l'évaluation biologique d'analogues de l'Abacavir substitués par un groupement méthyle en position 3' et un groupement hydroxyle en position 4' sur le carbose et possédant différentes bases puriques (Figure 2).

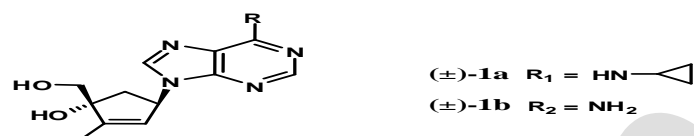
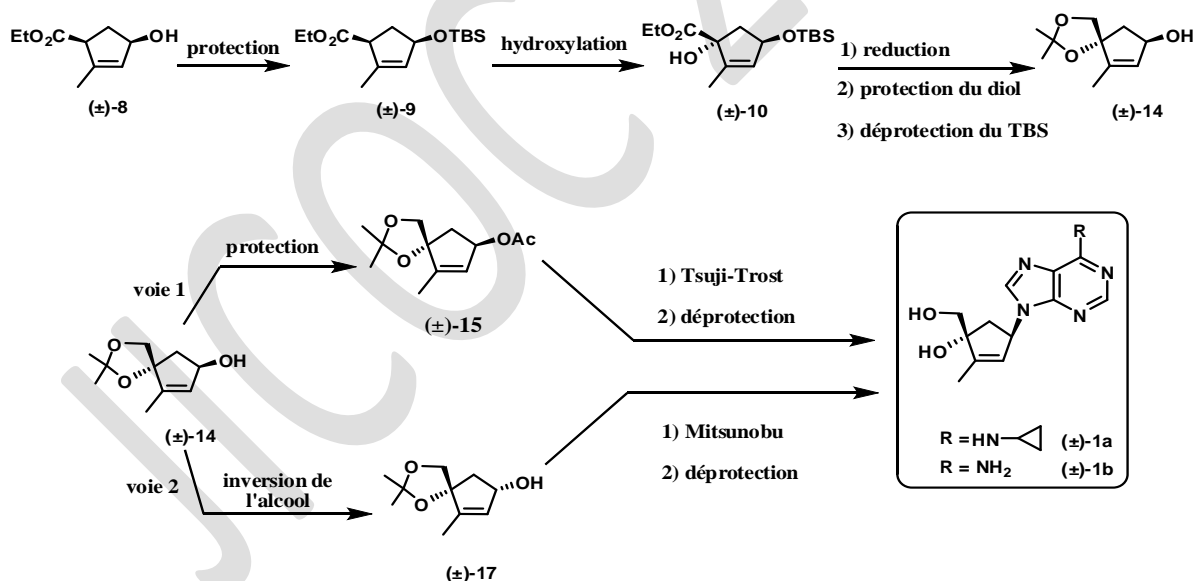


Figure 2 : Carbonucléosides cibles (±)-1a-b

La synthèse des nucléosides et de leurs analogues a fait l'objet de nombreuses recherches pendant plusieurs années. Il existe plusieurs méthodes de synthèse¹⁵, partant en général d'un sucre (ribose). Après différentes étapes de protection sélective, fonctionnalisation et déprotection, les analogues de nucléosides sont obtenus.

II.2. Présentation de la stratégie générale de la synthèse des carbonucléosides (±)-1a-b :

Le plan synthétique des molécules cibles (±)-1a-b est décrit dans le schéma 1.



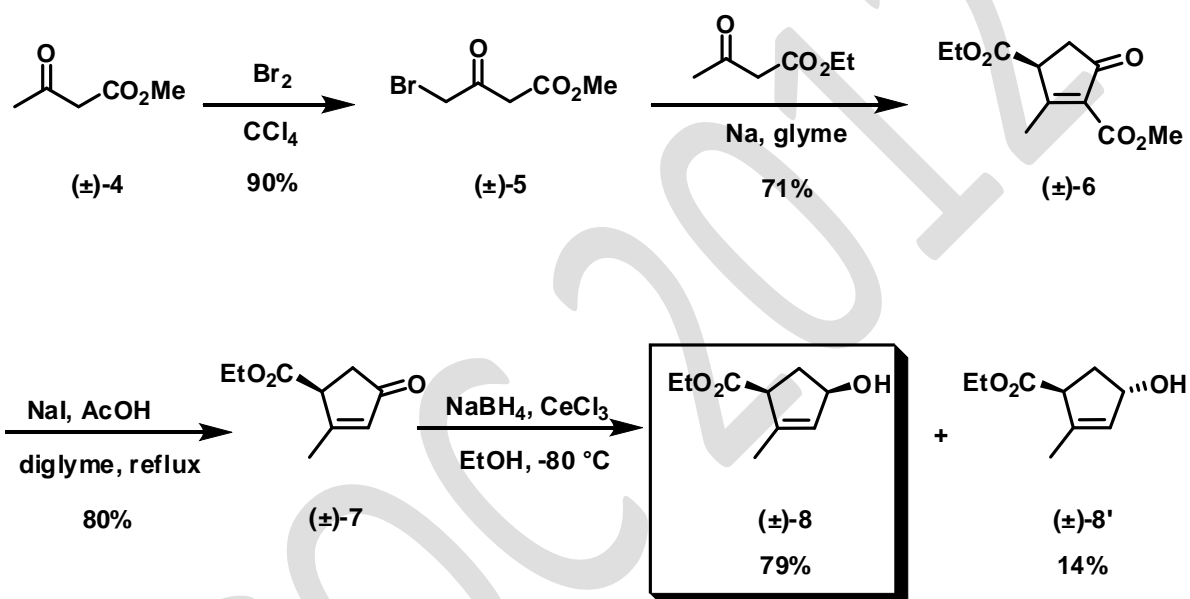
II.3. Synthèse de la brique moléculaire de départ (±)-8 :

Le point de départ de notre synthèse réside dans l'emploi d'une brique moléculaire à 5 chaînons, le *cis*-4-hydroxy-2-méthylcyclopent-2-èncarboxylate d'éthyle (±)-8, préparée en 4

¹⁴ (a) Mallal, S.; Nolan, D.; Witt, C.; Masel, G.; Martin, A.; Moore, C.; Sayer, D.; Castley, A.; Mamotte, C.; Maxwell, D. *The Lancet* **2002**, 359, 727. (b) Hetherington, S.; Hugues, A.; Mosteller, M.; Shortino, K.; Baker, K.; Spreen, W.; Lai, E.; Davies, A.; Handley, A.; Dow, D. *The Lancet* **2002**, 359, 1121.

¹⁵ Huryn, D. M.; Okabe, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1745.

étapes¹⁶ avec un rendement global de 41% à partir de l'acétoacétate de méthyle (±)-4 (Schéma 2). La bromation régiosélective de ce dernier fournit le composé bromé (±)-5 avec un rendement de 90%. L'étape suivante est une condensation entre ce dérivé bromé et l'acétoacétate d'éthyle en présence de sodium métallique dans le 1,2-diméthoxyéthane (glyme). Le cycle à cinq chaînons (±)-6 est ainsi formé avec un rendement de 71%. La décarboxylation de ce composé est réalisée en utilisant une réaction de Krapcho : l'action de l'iodure de sodium au reflux d'un mélange acide acétique/diglyme (bis(2-méthoxyéthylether)) conduit à l'énone (±)-7 avec un rendement de 80%. La réduction de la fonction cétone, sans toucher à la fonction ester carboxylique, peut être aisément réalisée avec le borohydrure de sodium (NaBH₄) dans les conditions décrites par Luche¹⁷ a permis d'accéder à l'alcool *cis* (±)-8 avec un rendement de 79% et à son épimère *trans* (±)-8' avec 14% de rendement.



III. Synthèse des analogues de la Néplanocine F (±)-2a-b et (±)-3a-b :

III.1. Introduction sur les Néplanocines :

Au début des années 80, une nouvelle famille de nucléosides carbocycliques naturels connue sous le nom de Néplanocine, a été isolée du filtrat du champignon *Ampuriella regularis*, cinq composés ont été identifiés : Néplanocine A, Néplanocine B, Néplanocine C, Néplanocine D et Néplanocine F.

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à la synthèse stéréocontrôlée de nouveaux analogues de la Néplanocine F, substitués par un groupement méthyle en position 3' sur le carbosucre et possédant différentes bases puriques, afin d'évaluer leurs propriétés biologiques (Figure 3).

¹⁶ Dolby, L. J.; Elliger, C. A.; Esfandiari, S.; Marshall, K. S. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4508.

¹⁷ Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.

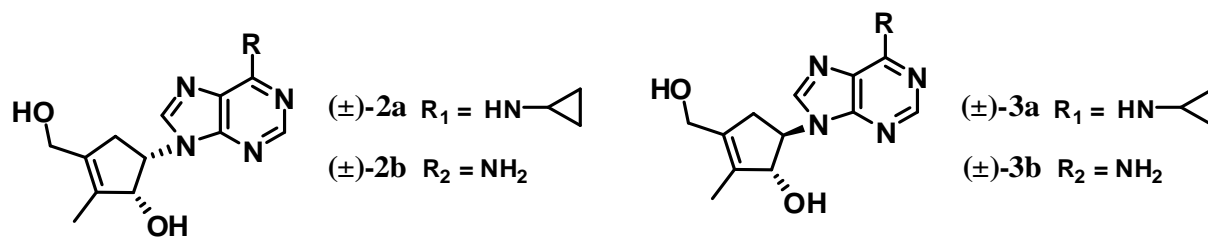


Figure 3 : Carbonucléosides (±)-2a-b et (±)-3a-b

III.2. Présentation de la stratégie générale de la synthèse des carbonucléosides(±)-2a-b :

Le schéma 3 présente le tableau synoptique des étapes de notre approche synthétique.

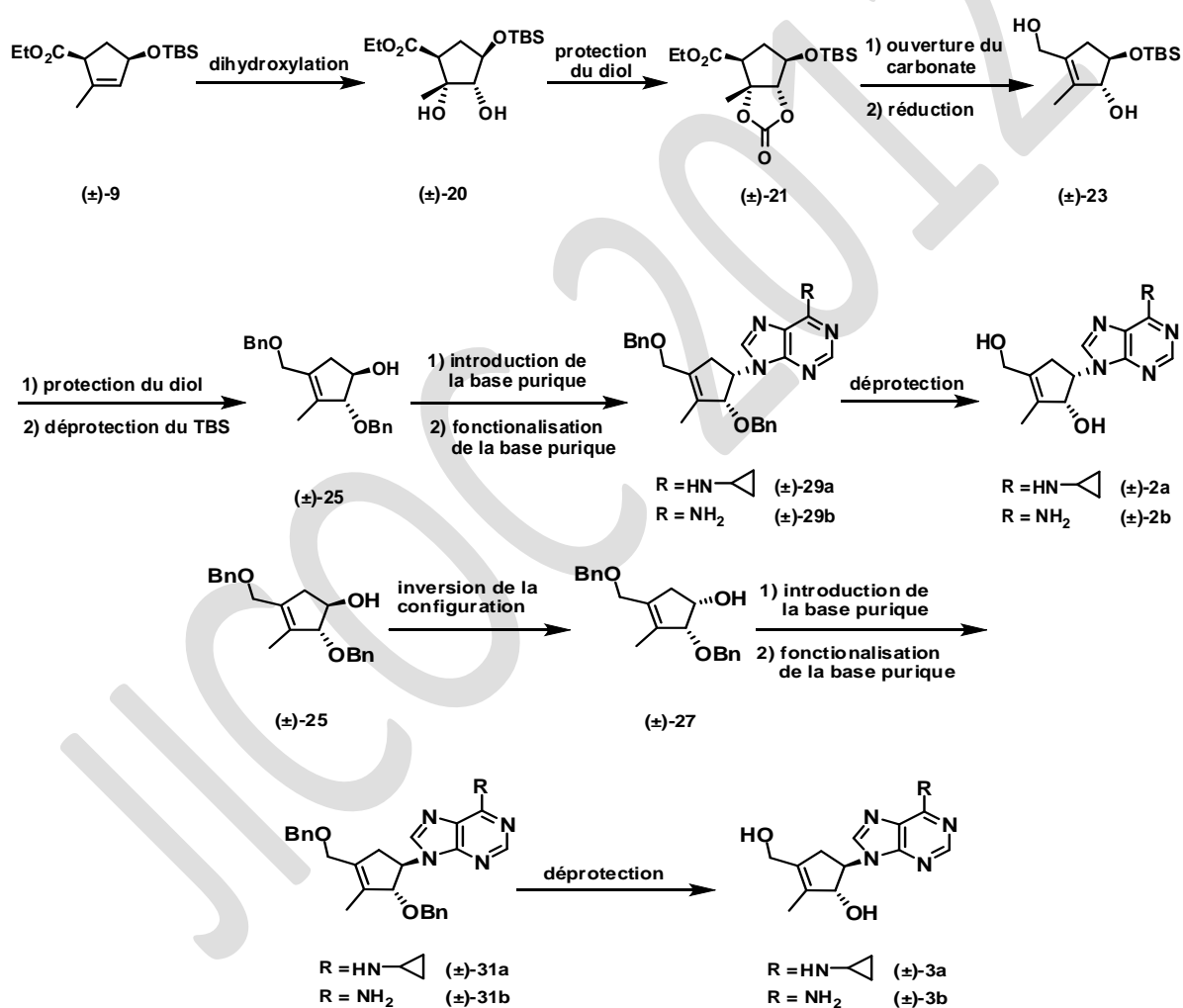


Schéma 3

IV. Evaluation biologique des carbonucléosides préparés :

Les activités thérapeutiques et toxicologiques des molécules cibles (±)-1a-b, (±)-2a-b et (±)-3a-b ont été évaluées *in vitro* sur différentes souches virales par le professeur Christophe Pannecouque (Institut Rega, Belgique) sur des cellules MT-4 [virus VIH type 1 (souche III_B) et type 2 (souche ROD)].

Cependant, aucune de ces molécules n'a révélé d'activité ou de cytotoxicité significative à des concentrations allant jusqu'à 125 µg/mL (la toxicité est donnée par la CC₅₀ et l'activité par l'EC₅₀). L'absence de l'activité et de cytotoxicité anti-VIH observé avec ces carbonucléosides résulte probablement au manque de phosphorylation par les kinases nucléosidiques sous forme de mono, di ou triphosphates.

V. Conclusion générale :

Ce travail nous a permis de proposer une stratégie pour la synthèse stéréocontrôlée de nouveaux carbonucléosides à structure inédite, analogues de l'abacavir et de la néplanocine F, à partir d'une brique moléculaire commune à cinq chaînons. Pour cela des réactions hautement diastéréosélectives, réalisées avec des bons rendements, ont été mises en œuvre conduisant à l'obtention de carbonucléosides possédant à la fois un groupement méthyle en position position 3' et un groupement hydroxyle en position 2' ou 4' sur le carbosecre.

Les activités biologiques et toxicologiques des molécules obtenues ont été testées par le groupe du Pr. Christophe Pannecouque (Rega Institute, Louvain, Belgique). Les résultats des essais d'inhibition sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) se sont avérés négatifs, nous pensons avoir induit une famille assez large de nouveaux composés dont la modulation des différents paramètres structuraux permettra de parvenir à des molécules biologiquement actives. Il n'est par ailleurs pas exclus que ces composés présentent une activité plus significative sur d'autres virus comme l'herpès simplex par exemple. L'absence de l'activité et de cytotoxicité anti-VIH observé avec ces carbonucléosides résulte probablement au manque de phosphorylation par les kinases nucléosidiques sous forme de mono, di ou triphosphates. Bien que ces molécules constituent toutefois une banque de données pour la communauté scientifique.