Synthèse d'analogues carbonés de la Ribavirine pour leurs activités antivirales

Fanny Cattenoy Cosson

▶ **To cite this version:**

Fanny Cattenoy Cosson. Synthèse d'analogues carbonés de la Ribavirine pour leurs activités antivirales. Chimie organique. Université de Cergy Pontoise, 2014. Français. NNT : 2014CERG0687 . tel-01024035

HAL Id: tel-01024035
https://theses.hal.science/tel-01024035

Submitted on 27 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ
de Cergy-Pontoise

THESE DE DOCTORAT

présentée par

Fanny COSSON

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE CERGY-PONTOISE

Spécialité : Chimie Organique

Synthèse d'analogues carbonés de la Ribavirine pour leurs activités antivirales

Soutenue le 24 avril 2014 devant le jury composé de :

Pr. Marc LECOUVEY	Université Paris 13 Nord	Rapporteur
Dr. Frédéric LEROY	Carbosynth Limited	Examinateur
Pr. Nadège LUBIN-GERMAIN	Université de Cergy-Pontoise	Directeur de thèse
Pr. Anna-Maria PAPINI	Université de Cergy-Pontoise	Examinateur
Dr. Jacques UZIEL	Université de Cergy-Pontoise	Directeur de thèse
Pr. Joanne XIE	ENS Cachan	Rapporteur

A ma mère, à mes sœurs,

A mon mari, à mon fils,

A la mémoire de mon père qui sera toujours dans mon cœur.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué au laboratoire de Synthèse Organique Sélective et de Chimie bioOrganique (SOSCO, EA 4505) de l'Université de Cergy-Pontoise, dirigé par le Professeur Thierry Brigaud.

Je tiens à remercier le Professeur Jacques Augé de m'avoir accueillie dans ce laboratoire à mon arrivée.

Cette thèse a été réalisée sous la direction de Madame Nadège Lubin-Germain, Professeur à l'Université de Cergy-Pontoise, que je remercie pour la confiance qu'elle a mise en moi ainsi que ses conseils et sa patience à mon égard. Cette thèse a également été co-dirigée par Monsieur Jacques Uziel, Maître de conférences à l'Université de Cergy-Pontoise, que je remercie pour sa gentillesse et son aide au quotidien.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance à Madame Joanne Xie, Professeur à l'ENS Cachan, et Monsieur Marc Lecouvey, Professeur à l'Université Paris 13 Nord, pour le temps qu'ils auront passé à juger mon manuscrit en leur qualité de rapporteurs scientifiques.

Je tiens aussi à remercier Monsieur Frédéric Leroy, manager R&D chez Carbosynth Limited, et Madame Anna-Maria Papini, Professeur à l'Université de Cergy-Pontoise, pour avoir accepté d'examiner ce travail et de participer à mon jury de thèse.

Je remercie Monsieur Régis Guillot, ingénieur de recherche à l'Université Paris-Sud, pour les diffractions aux rayons X, Messieurs Jonathan Farjon, chargé de recherche, et Jean-Pierre Baltaze, ingénieur d'étude à l'Université Paris-Sud, pour les analyses NOE.

Je voudrais remercier Madame Gwenaëlle Sizun-Thomé, ingénieur de recherche à l'Université de Cergy-Pontoise, pour les analyses RMN, HRMS et les études HPLC, pour ses précieux conseils, son aide et son soutien au quotidien ainsi que Monsieur Olivier Monasson, ingénieur de recherche à l'Université de Cergy-Pontoise, pour les analyses UPLC et les injections directes en spectrométrie de masse.

Je remercie également Madame Jocelyne Gougerot, gestionnaire du laboratoire, pour son aide administrative et sa bonne humeur au quotidien.

Je souhaite également remercier Monsieur Florian Gallier et Madame Evelyne Chelain, Maîtres de Conférences à l'Université de Cergy-Pontoise, pour leur aide et leurs conseils qui m'ont été précieux au laboratoire.

Mes plus sincères et chaleureux remerciements vont aux Docteurs Stéphanie Rat, Ibtissem Jlalia et Adeline Fleury, ainsi qu'à Véronique Doan, sans qui je ne serais peut-être pas là aujourd'hui. Leur soutien, leurs conseils, leur bonne humeur et leur amitié m'ont permis de mener cette thèse jusqu'au bout.

Je tiens aussi à remercier tous les autres membres du laboratoire qui ont été à mes côtés au cours de ces trois années : les Maîtres de Conférences Elisa Peroni, Maud Larregola, Julien Pytkowicz, Grégory Chaume et Nathalie Lensen ; les ATER Wafa Salem, Mouhamad Jida, Lotfi Tak-Tak et Vincent Gasparik ; les docteurs Hodney Lubin, Julien Simon, Yi-Hong Cao et Carlotta Santoro ; les doctorants Cédric Rentier, Emmanuelle Devillers, Nicolas Pasternak, Matthaia Ieronymaki et Anita Hayem-Ghez.

Je remercie également les stagiaires qui ont participé à ce travail : Mylène, Aline et Borislava.

Je voudrais aussi remercier Mesdames Isabelle Laurent, Nadège Riegel et Sylvaine Girard pour leur aide dans l'encadrement des travaux pratiques que j'ai eu l'opportunité de diriger dans le cadre de mon monitorat.

Finalement, je souhaite remercier ma famille et en particulier ma mère et mes sœurs qui m'ont toujours soutenue. L'affection que je leur porte ne saurait être retranscrite ici. Enfin, je remercie tout spécialement mon mari et surtout mon fils, mon expérience la plus réussie.

SIGLES ET ABREVIATIONS

1,3-RCD	Cycloaddition 1,3-dipolaire
3'/5'-NTR	Région 3'/5' non traduite
AAD	Agents antiviraux directs
Ac	Acétyle
acac	Acétylacétone
ADA	Adénosine désaminase
ADN	Acide désoxyribonucléique
AIBN	Azobisisobutyronitrile
ALT	Alanine transaminase
APTS	Acide *para*-toluènesulfonique
Ar	Aryle
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
Bn	Benzyle
Boc	*Tert*-butyloxycarbonyle
Bu ou *n*Bu	Butyle
BVD	Diahrrée virale bovine
Bz	Benzoyle
cat.	Catalyseur ou catalytique
CC50	Concentration cytotoxique à 50%
CCM	Chromatographie sur couche mince
CMC	Concentration micellaire critique
CTAB	Bromure de cétyltriméthylammonium
Cy	Cyclohexyle
DAST	Trifluorure de diéthylaminosulfure
dba	Dibenzylidèneacétone
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
dGDP	Désoxyguanosine diphosphate
dGTP	Désoxyguanosine triphosphate
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle

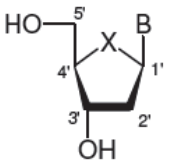
DIBAH	Hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMP	Diméthoxypropane
DTAC	Chlorure de dodécyltriméthylammonium
EC50	Concentration efficace à 50%
EC90	Concentration efficace à 90%
eIF3/4A/4E/4G	Facteur d'initiation de translation eucaryote 3/4A/4E/4G
EPP	Polyphosphate d'éthyle
eq/equiv	Equivalent
Et	Ethyle
FDA	Food and Drug Administration
GDP	Guanosine diphosphate
GMP	Guanosine monophosphate
GP	Groupe partant
GTP	Guanosine triphosphate
h	Heure
HGPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase
HMDS	Hexaméthyldisilazane
HPLC	Chromatographie liquide haute pression
HRMS	Spectroscopie de masse haute résolution
Huh	Hépatocarcinome humain
IC50	Concentration inhibitrice à 50%
IFN	Interféron
IL	Interleukine
Im	Imidazole
IMP	Inosine monophosphate
IMPDH	Inosine 5'-monophosphate déhydrogénase
IR	Infrarouge
LTMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridide de lithium
LUC	Luciférase
mARN	Acide ribonucléique messager
mCPBA	Acide *meta*-chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
Mes	Mésityle

min	Minute
Ms	Mésyle
MS	Spectroscopie de masse
NIS	*N*-iodosuccinimide
NMO	Oxyde de *N*-méthylmorpholine
nOe	Effets nucléaires Overhauser
NOESY	Spectroscopie nucléaire d'effet Overhauser
NRTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
NS3/4A/5B	Protéine non-structurelle 3/4A/5B
OGH	Octylglycosylhydrazide
PDC	Dichromate de pyridinium
PEG-IFN	Interféron pégylé
Ph	Phényle
PNP	Purine nucléoside phosphorylase
PPTS	*Para*-toluènesulfonate de pyridinium
Pr	Propyle
Py	Pyridine
RBV	Ribavirine
RDP	Ribavirine diphosphate
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RMP	Ribavirine monophosphate
RTP	Ribavirine triphosphate
RVS	Réponse virologique soutenue
RVS12	Réponse virologique soutenue à 12 semaines
RVS24	Réponse virologique soutenue à 24 semaines
SATE	*S*-acyl-2-thioéthyle
SDS	Sodium dodécylsulfate
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
T.A.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	*Tert*-butyldiphénylsilyle
TBS	*Tert*-butyldiméthylsilyle
***t*Bu**	*Tert*-Butyle
TCDI	Thiocarbonyldiimidazole
Tf	Triflate

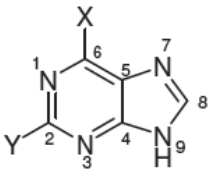
TFA	Acide trifluoroacétique
Th	Lymphocytes T auxiliaires
THF	Tétrahydrofurane
TIPD	1,1,3,3-tétraisopropyldisiloxane
TMS	Triméthylsilyle
Tol	Tolyle
TP	Triphosphate
Trt	Trityle
Ts	Tosyle
UPLC	Chromatographie liquide ultra-haute pression
UV	Ultraviolet
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
XMP	Xanthosine monophosphate

CONVENTION ET NOMENCLATURE

Les conventions et règles internationales utilisées pour la nomenclature et la numérotation des nucléosides sont résumées dans le schéma suivant.

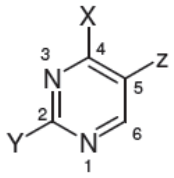


B = base nucléique
X = O, CH_2



Bases puriques naturelles

Adénine (X = NH_2, Y = H)
Guanine (X = OH, Y = NH_2)
Hypoxanthine (X = OH, Y= H)



Bases pyrimidiniques naturelles

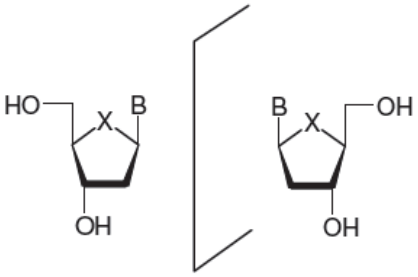
Cytosine (X = NH_2, Y = OH, Z = H)
Thymine (X = OH, Y = OH, Z = CH_3)
Uracile (X = OH, Y = OH, Z = H)

Un substituant est dit en orientation β s'il se trouve en *cis* du groupement 4'-hydroxyméthyle par rapport au plan moyen du sucre ou du cyclopentane. Il est dit en α s'il se trouve en *trans* de cette fonction.

Dans les structures des analogues de nucléosides, les bases puriques (adénine, guanine) ou pyrimidiniques (cytosine, thymine, uracile) peuvent être abrégées respectivement par A, G, C, T, U, tandis que l'abréviation B ou Base est utilisée pour représenter un hétérocycle.

Les bases hétérocycliques sont « classiquement » liées à la partie osidique *via* une liaison *N*-glycosidique impliquant l'azote N(9) des bases puriques ou N(1) des bases pyrimidiniques.

Enfin, les nucléosides peuvent exister sous deux formes énantiomères, les D-nucléosides dits de « configuration naturelle » et les L-nucléosides appelés nucléosides non naturels.



D-nucléosides L-nucléosides

X = O, CH_2
B = base nucléique

SOMMAIRE

INTRODUCTION 17

I. La Ribavirine 21

I.1. Structure et synthèse 21

I.2. Activités biologiques 22

I.3. Modes d'action contre le virus de l'hépatite C 24

I.4. Analogues de la Ribavirine 27

II. L'hépatite C 31

II.1. Etude de la maladie 31

II.2. Etude du virus 34

II.3. Traitement actuel 39

II.4. Nouveaux traitements 41

II.4.a. Inhibiteurs de protéase NS3/4A 41

II.4.b. Inhibiteurs de polymérase NS5B nucléosidiques 48

II.4.c. Inhibiteurs de polymérase NS5B non-nucléosidiques 48

II.4.d. Inhibiteurs de NS5A 51

III. Travaux antérieurs du laboratoire 53

III.1. Méthodologie de l'alcynylation 53

III.2. Méthodologie de la cycloaddition 1,3-dipolaire 57

III.3. Synthèse et intérêt des *C*-nucléosides 61

III.3.a Construction de l'hétérocycle 63

III.3.b Construction du sucre 71

III.3.c Stratégie convergente par glycosylation 73

III.3.d Modification de *C*-nucléosides existants 81

III.4. Synthèse et activité de SRO91 84

CHAPITRE 1 : SYNTHESE DIVERGENTE A PARTIR DE L'ARABINOSE 91

I. Les nucléosides 2'-*C*-méthyle 93

I.1. Intérêt des 2'-*C*-méthylnucléosides 93

I.2. Synthèse du 5-(2'-*C*-méthyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide 99

II. Les nucléosides 2'-*C*-trifluorométhyle 104

II.1. Intérêt des 2'-*C*-trifluorométhylnucléosides 104

II.2. Synthèse du 5-(2'-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide 111

III. Conclusion 113

CHAPITRE 2 : SYNTHESES A PARTIR DE DERIVES FURANOSIQUES 115

I. Synthèse du 5-(2'-*C*-méthyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide (27) 117

II. Synthèse du 5-(2'-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide 120

III. Les nucléosides 2'-désoxy-2',2'-difluoro 123

III.1. Intérêt des 2'-désoxy-2',2'-difluoronucléosides 123

III.2. Synthèse du 5-(2'-désoxy-2',2'-difluoro-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide 130

IV. Les nucléosides 2'-désoxy 132

IV.1. Intérêt des 2'-désoxy-nucléosides 132

IV.2. Synthèse du 5-(2'-désoxy-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide 137

V. Conclusion 139

CHAPITRE 3 : SYNTHESE DIVERGENTE A PARTIR DU RIBOSE 141

I. Les nucléosides 2'-désoxy-2'-méthyl-2'-fluoro 143

I.1. Intérêt des 2'-désoxy-2'-méthyl-2'-fluoronucléosides 143

I.2. Synthèse du 5-(2'-désoxy-2'-méthyl-2'-fluoro-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide (64) 145

I.2.a. Synthèse sur le mélange d'isomères 4a/b 147

I.2.b. Synthèse sur le régioisomère 4a 156

II. Synthèse du composé 5-(2'-désoxy-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide 173

III. Les nucléosides comportant une fonction acide sur l'hétérocycle 176

III.1. Intérêt des fonctions acides sur l'hétérocycle 176

III.2. Synthèse de l'acide 5-β-D-ribosyl-1,2,3-triazole-4-carboxylique (67) 177

IV. Conclusion 179

CONCLUSION 181

PARTIE EXPERIMENTALE 187

BIBLIOGRAPHIE 245

INDEX DES PRODUITS NOUVEAUX 261

INTRODUCTION

Les analogues de la Ribavirine (Figure 1) ont reçu une attention croissante ces dernières années afin de découvrir de nouveaux composés possédant une activité antivirale contre le virus de l'hépatite C. En effet, cette molécule possède un unique mécanisme d'action contre le virus en agissant à plusieurs niveaux mais présente d'importants effets secondaires.

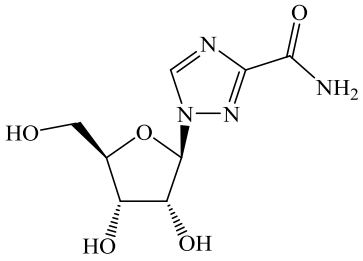


Figure 1 : Structure de la Ribavirine

L'objectif de cette thèse est de synthétiser des analogues *C*-nucléosidiques de la Ribavirine. Le remplacement de la liaison native C-N par une liaison C-C permet d'obtenir des composés plus stables à l'hydrolyse.

Pour cela plusieurs cibles ayant subi des modifications structurelles sont envisagées :

- D'une part, des modifications au niveau du triazole seront réalisées par le laboratoire « Biocatalysis and Organic SynthesiS » (BOSS) de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro dirigé par le Pr. Rodrigo De Souza (recherche menée par le Pr. Leandro Soter de Mariz e Miranda) pour un projet contre la Dengue financé par le ministère de la Recherche brésilien (Figure 2)

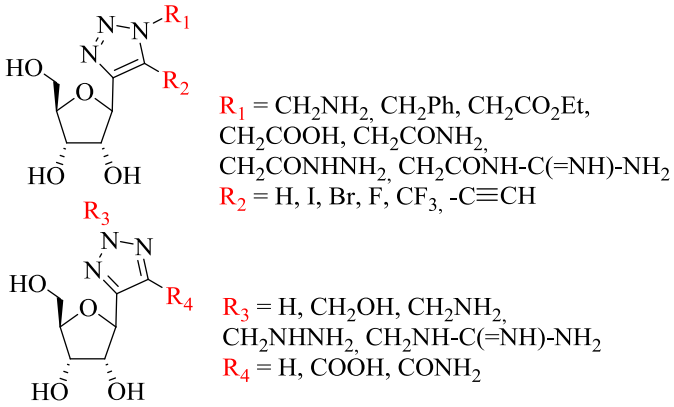


Figure 2 : Cibles synthétiques modifiées au niveau du triazole par le laboratoire BOSS

- D’autre part, au laboratoire SOSCO, nous nous concentrons sur des modifications au niveau du sucre par une quaternisation en position 2 grâce à l’introduction de différents groupements (Figure 3)

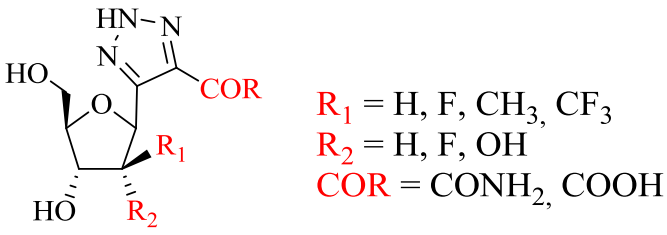


Figure 3 : Cibles synthétiques de ce projet de thèse

I. La Ribavirine

I.1. Structure et synthèse

La Ribavirine [1-(β-D-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide] est un analogue nucléosidique de la guanosine. Elle se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche. Elle est soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol (96 % v/v) et peu soluble voire très peu soluble dans le dichlorométhane.

La structure chimique de la Ribavirine (Figure 4) comporte un ribose et un noyau triazole. Ce dernier se rapproche du noyau imidazole des bases puriques et du noyau des bases pyrimidiques.

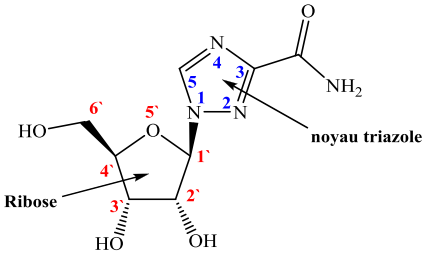
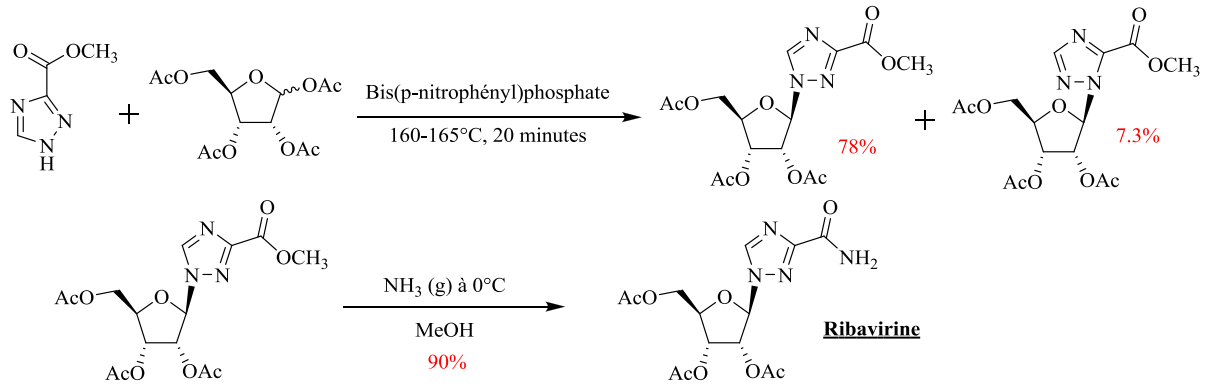


Figure 4 : Structure de la Ribavirine [1-(β-D- ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide]

L'histoire de la Ribavirine (RBV) a commencé quand les docteurs Joseph T. Witkowski et Roland K. Robins ont synthétisé le composé en 1970[1] selon deux méthodes (Figure 5). Les deux méthodes font intervenir une première étape de glycosylation entre un groupement triazole et un ribofuranoside et une deuxième étape identique d'aminolyse.

Méthode 1 :



1. Witkowski, J. T.; Robins, R. K.; Sidwell, R. W.; Simon, L. N. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1150.

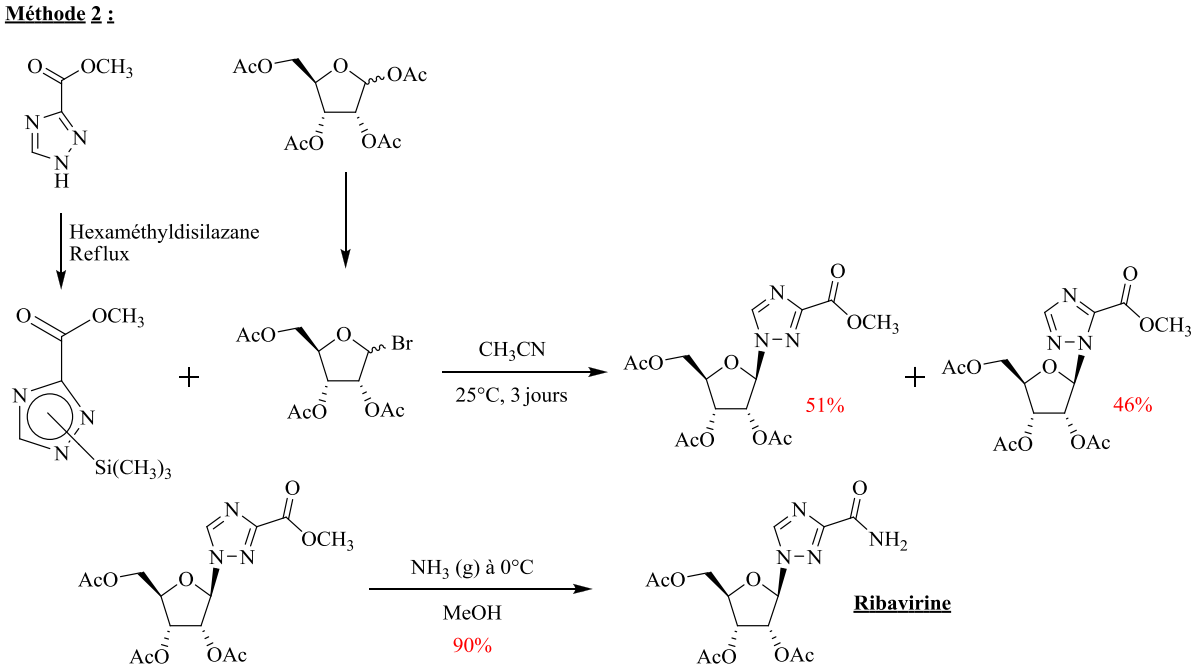


Figure 5 : Méthodes de synthèse de la Ribavirine

I.2. Activités biologiques

La RBV a été conçue à partir de deux ribonucléosides naturels isolés de cultures bactériennes, la Showdomycine et la Pyrazomycine qui ont tous deux révélé une activité antivirale significative. Les nouvelles propriétés de ces antibiotiques à base nucléoside ont mené à la synthèse et au test de nombreux ribonucléosides à base imidazole et triazole. Parmi eux la RBV s'est montrée la plus prometteuse. Des études cristallographiques aux rayons X ont montré que la RBV pouvait mimer la conformation de plusieurs ribonucléosides à base purique comme l'adénosine et la guanosine par une rotation de 180°C de la liaison C3-C6 (Figure 6).

Son activité antivirale à spectre large a été rapportée en 1972.[2] Sa forme aérosol a été approuvée dans le traitement pour le virus respiratoire syncytial chez les enfants en détresse respiratoire dans le milieu des années 1980, avant la découverte du virus de l'hépatite C en 1989.[3] L'observation clinique la plus intéressante est que l'administration de RBV seule a un effet minimal sur la virémie du VHC bien que les niveaux d'alanine transaminase (ALT) ont été

2. Sidwell, R. W.; Huffman, J. H.; Khare, G. P.; Allen, L. B.; Witkowski, J. T.; Robins, R. K. *Science* **1972**, *177*, 705.

3. Choo, Q. L.; Kuo, G.; Weiner, A. J.; Overby, L. R.; Bradley, D. W.; Houghton, M. *Science* **1989**, *244*, 359.

réduits de manière significative chez une proportion considérable de patients ayant une hépatite C chronique.[4]

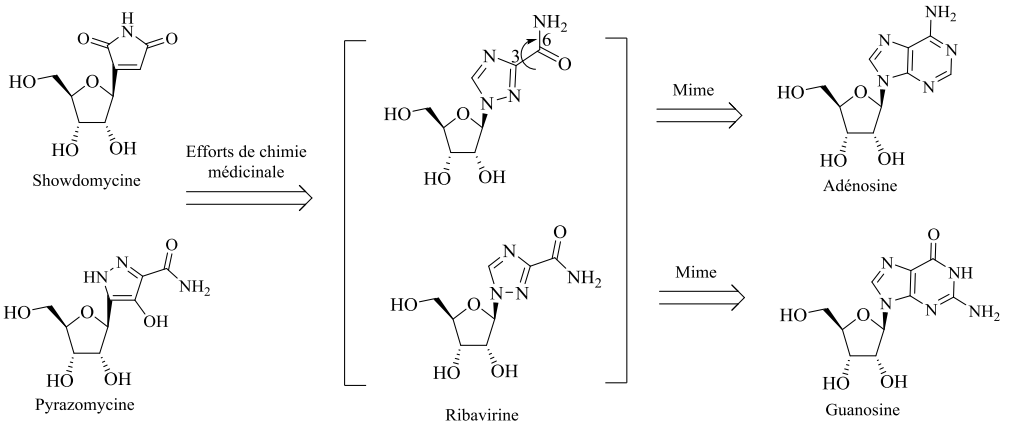


Figure 6 : Conception et propriétés mimétiques de la Ribavirine

Ces enzymes qui catalysent une transamination entre un acide aminé et un acide α-cétonique, se trouvent en quantité importante surtout dans le foie et leur augmentation dans le plasma sanguin est le témoin d'une cytolyse hépatique. Leur diminution est donc un signe de guérison dans le cadre de maladies du foie.

Dans les années 90, la RBV a également démontré une activité contre l'hépatite B[5] puis contre l'hépatite E.[6] Plus récemment, son activité contre le cancer[7] et notamment les leucémies[8] a été découverte. En effet la RBV cible un oncogène, le facteur d'initiation de translation eucaryote eIF4E dont elle inhibe l'action. De plus, elle active l'apoptose et module l'expression de plusieurs dizaines de gènes qui ont des rôles dans la prolifération cellulaire, la biosynthèse de la purine, la signalisation oncogènique et la survie cellulaire.

4. (a) Dusheiko, G.; Main, J.; Thomas, H.; Reichard, O.; Lee, C.; Dhillon, A.; Rassam, S. *J. Hepatol.* **1996**, *25*, 591. (b) Bodenheimer, H. C. Jr; Lindsay, K. L.; Davis, G. L.; Lewis, J. H.; Thung, S. N.; Seeff, L. B. *Hepatology* **1997**, *26*, 473.

5. (a) Fried, M. W.; Fong, T. L.; Swain, M. G.; Park, Y.; Beames, M. P.; Banks, S. M.; Hoofnagle, J. H.; Di Bisceglie, A. M. *J. Hepatol.* **1994**, *21*, 145. (b) Kakumu, S.; Yoshioka, K.; Wakita, T.; Ishikawa, T.; Takayanagi, M.; Higashi, Y. *Hepatology* **1993**, *18*, 258.

6. (a) Kamar, N.; Rostaing, L.; Abravanel, F.; Garrouste, C.; Lhomme, S.; Esposito, L.; Basse, G.; Cointault, O.; Ribes, D.; Nogier, M. B.; Alric, L.; Peron, J. M.; Izopet, J. *Gastroenterology* **2010**, *139*, 1612. (b) Gerolami, R.; Borentain, P.; Raissouni, F.; Motte, A.; Solas, C.; Colson, P. *J Clin Virol* **2011**, *52*, 60. (c) Debing, Y.; Emerson, S. U.; Wang, Y.; Pan, Q.; Balzarini, J.; Dallmeier, K.; Neyts, J. *Antimicrob Agents Chemother* **2014**, *58*, 267.

7. Borden, K. L.; Culjkovic-Kraljacic, B. *Leuk Lymphoma* **2010**, *51*, 1805.

8. Kokeny, S.; Papp, J.; Weber, G.; Vaszko, T.; Carmona-Saez, P.; Olah, E. *Anticancer Res* **2009**, *29*, 1971.

I.3. Modes d'action contre le virus de l'hépatite C

Bien que la RBV joue clairement un rôle dans la réponse au traitement contre le VHC, le mécanisme antiviral reste controversé. Il existe plusieurs mécanismes proposés pour l'action de la RBV[9] (Figure 9) sachant que la RBV possède une activité antiproliférative sur les lymphocytes à haute concentration[10] mais à plus basse concentration, elle module la production des cytokines avec une augmentation concomitante de la prolifération des cellules T[11] qui les synthétisent :

1) La RBV, comme tout antiviral analogue de nucléoside, est soumis à une phosphorylation intracellulaire en mono-(RMP), di-(RDP) et triphosphates (RTP). La RBV inhibe directement la polymérase ARN-dépendante en incorporant le triphosphate (RTP) ce qui provoque des terminaisons.[12] De plus il a été montré qu'elle avait une faible activité inhibitrice contre NS5B, séquence qui code pour la polymérase ARN-dépendante dans le génome de l'hépatite C, avec une IC_{50} de 25µM.

2) La RBV inhibe l'activité de l'IMPDH,[13] l'enzyme responsable de la synthèse *de novo* de la guanosine triphosphate (GTP). En effet, dans les cellules, les nucléotides nécessaires à la synthèse de l'ADN et l'ARN sont issus soit d'une voie de sauvetage qui récupère des nucléosides et des bases nucléiques formés lors de la dégradation de l'ARN et l'ADN, soit de la synthèse *de novo* (Figure 7). La forme monophosphatée de la RBV (RMP) s'accroche au site actif du substrat de l'IMPDH ce qui inhibe l'enzyme et réduit le réservoir de nucléotides de l'hôte, ceux-ci étant nécessaires pour la réplication du virus. La conversion cellulaire de la RBV en son analogue 5'-monophosphate (RMP) est effectuée grâce à l'adénosine kinase.[14] RMP mimant l'inosine 5'-monophosphate, est un inhibiteur compétitif de l'IMPDH qui a été cocristallisé avec celle-ci.[15] L'étape impliquant l'intervention de l'IMPDH est limitante dans la synthèse de la GTP qui est

9. (a) Dixit, N. M.; Perelson, A. S. *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, *63*, 832. (b) Ibarra, K. D.; Pfeiffer, J. K. *J. Virol.* **2009** *83*, 4538. (c) Lau, J. Y. N.; Tam, R. C.; Liang, T. J.; Hong, Z. *Hepatology* **2002**, *35*, 1002.

10. Peavy, D. L.; Koff, W. C.; Hyman, D. S.; Knight, V. *Infect. Immunol.* **1980**, *29*, 583.

11. Tam, R. C.; Pai, B. P.; Bard, J.; Lim, C.; Averett, D. R.; Phan, U. T.; Milovanovic, T. *J. Hepatol.* **1999**, *30*, 376.

12. (a) Vo, N. V.; Young, K. C.; Lai, M. M. *Biochemistry* **2003**, *42*, 10462. (b) Maag, D.; Castro, C.; Hong, Z.; Cameron, C. E. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 46094. (c) Bougie, I.; Bisaillon, M. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 52471.

13. (a) Lowe, J. K.; Brox, I.; Henderson, J. F. *Cancer Res.* **1977**, *37*, 736. (b) Muller, W. E.; Maidhof, A.; Taschner, H.; Zahn, R. K. *Biochem. Pharmacol.* **1977**, *26*, 1071.

14. Willis, R. C.; Carson, D. A.; Seegmiller, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1978**, *75*, 3042.

15. Sintchak, M. D.; Nimmesgern, E. *Immunopharmacology* **2000**, *47*, 163.

essentielle pour la synthèse de l'ARN viral. Ainsi la diminution de la GTP intracellulaire devrait en théorie permettre la suppression de la réplication de l'ARN viral.

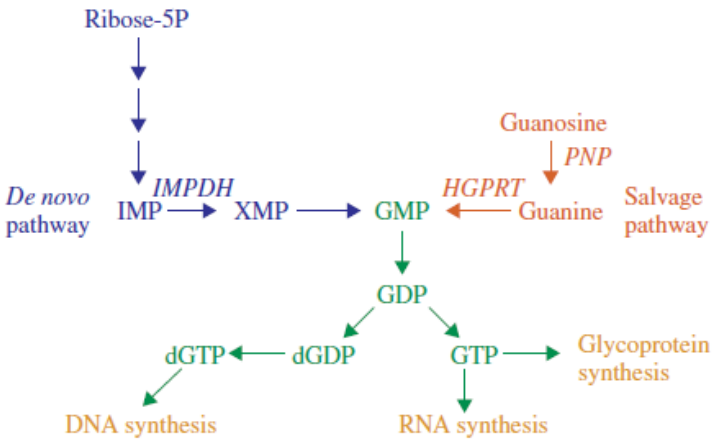


Figure 7 : Voie de sauvetage et synthèse *de novo* de l'ADN et l'ARN[16]

En effet, cette inhibition résulte dans la diminution du réservoir intracellulaire de nucléotides à guanosine, substrats des enzymes de capping qui permettent d'introduire des modifications post-transcriptionnelles et des polymérases d'origines à la fois cellulaire ou virale. Les enzymes virales ne seront pas aussi compétitives que les enzymes cellulaires ce qui pourra induire un effet antiviral indirect.[17] Pourtant cette explication ne permet pas à elle seule de déterminer le mécanisme d'action de la RBV. En effet des études ont montré que la GTP intracellulaire se stabilise à 65% de son niveau habituel[18] sous l'effet d'un traitement de 25µM de RBV alors qu'à cette concentration les effets antiviraux sont faibles (Figure 8). Cela montre que l'inhibition de l'IMPDH est loin d'être le mode d'action prioritaire de la RBV.

3) La RBV est un agent mutagène viral.[19] Crotty *et al.* ont proposé récemment que la RBV pourrait agir en tant qu'agent mutagène de l'ARN, ce qui ferait muter le virus et réduirait son caractère infectieux.

16. Gish, R. G. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *57*, 8.

17. Benarroch, D.; Egloff, M.-P.; Mulard, L.; Guerreiro, C.; Romette, J.-L.; Canard, B. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 35638.

18. Crotty, S.; Cameron, C.; Andino, R. *J. Mol. Med.* **2002**, *80*, 86.

19. (a) Crotty, S.; Cameron, C. E.; Andino, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2001**, *98*, 6895. (b) Vignuzzi, M.; Stone, J. K.; Andino, R. *Virus Res.* **2005**, *107*, 173.

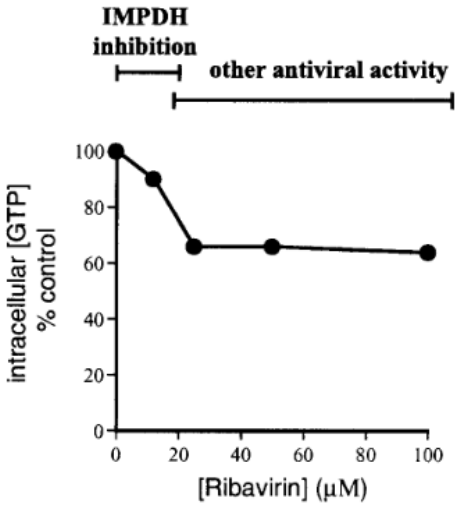


Figure 8 : Inhibition de l'IMPDH par la RBV

Pour le poliovirus, l'incorporation du RTP dans l'ARN viral cause des mutations. Les virus à ARN ont un taux d'erreurs de réplication très élevé et l'incorporation du RTP permet d'augmenter encore ce taux jusqu'à mener au point d'erreurs catastrophes, c'est-à-dire l'extinction du virus suite aux mutations excessives de son ARN. Le VHC est un virus à ARN qui existe sous de nombreux génotypes dus aux variations génétiques induites par le manque de fidélité de sa polymérase virale. Ces divers génotypes ainsi que l'importance de sa vitesse de réplication donnent au virus une flexibilité, une adaptation rapide à un environnement hostile et une capacité à résister aux réponses immunitaires de l'hôte. Cependant le ratio de mutation augmentant sans cesse, cela compromet le virus au seuil d'erreurs catastrophes, une théorie dont l'hypothèse est que des augmentations mineures dans le ratio de mutation peuvent faire muter le génome du virus et réduire drastiquement la condition du virus.

4) La RBV peut inhiber le recouvrement de l'ARN messager (mARN) ce qui peut indirectement affecter la réplication du virus.[20]

5) La RBV transforme la réponse immunitaire en une réponse immunitaire plus bénéfique induite par les cellules T de type 1.[11] La RBV inhibe les réponses immunitaires induites par les cytokines de type 2. Le traitement à base de RBV contre le virus respiratoire syncytial n'éradique pas seulement le virus mais réduit aussi la prévalence de l'hyper-réactivité des voies respiratoires ce qui est associé à la réponse d'une cytokine de type

20. Goswami, B. B.; Borek, E.; Sharma, O. K.; Fujitaki, J.; Smith, R. A. *Biochem. Biophys. Res. Commun* **1979**, *89*, 830.

2. Il a été montré que la RBV favorise la production des cytokines de type 1 et diminue l'expression des cytokines de type 2 dans les cellules T humaines.

Bien qu'il y ait des preuves pour supporter chacune des hypothèses, le mécanisme antiviral de la RBV reste encore incertain. On peut supposer que la multiplicité des mécanismes d'actions est la cause du spectre large de la RBV.

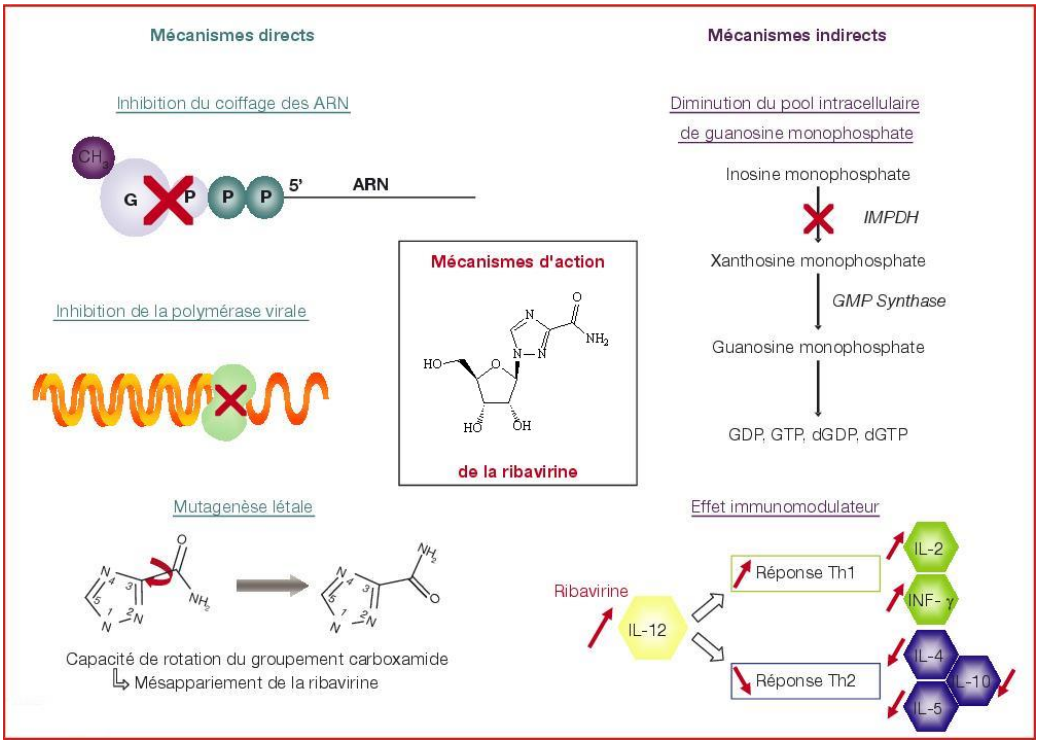


Figure 9 : Modes d'action potentiels de la Ribavirine

I.4. Analogues de la Ribavirine

Plusieurs analogues de la Ribavirine ont été synthétisés ces dernières années. Parmi ceux-ci, la Viramidine (Figure 10) (Valeant Pharmaceuticals), une pro-drogue de la RBV, se démarque par une efficacité particulière en fin de traitement et par son taux d'anémie inférieur. Cependant, sa réponse antivirale est inférieure à celle de la RBV quand elle est combinée avec le PEG-IFN.

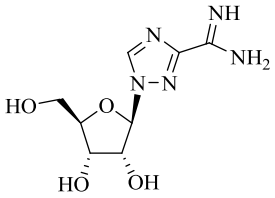


Figure 10 : Viramidine

L'anémie hémolytique, effet secondaire néfaste de la RBV, est due à l'accumulation du RTP dans les globules rouges. C'est pourquoi de nombreux analogues ont été étudiés. La Viramidine présente des propriétés pharmacocinétiques vraiment différentes de la RBV,[21] elle n'est pas transportée efficacement par les globules rouges et ses propriétés de ciblage du foie sont meilleures que celles de la RBV. La Viramidine est une alternative saine à la RBV ; en effet, elle permet d'accumuler trois fois plus de molécules dans le foie et deux fois moins dans les globules rouges.[22] La Viramidine se transforme en RBV par l'Adénosine Désimidase (ADA) qui catalyse également la désamination par hydrolyse de l'adénosine en inosine et ammoniaque. C'est une enzyme clé dans le métabolisme de la purine. L'ADA effectue donc une double hydrolyse en transformant d'abord la Viramidine en RBV, elle-même transformée en son dérivé carboxylique ICN3297 qui ne possède aucune activité antivirale[23] (Figure 11).

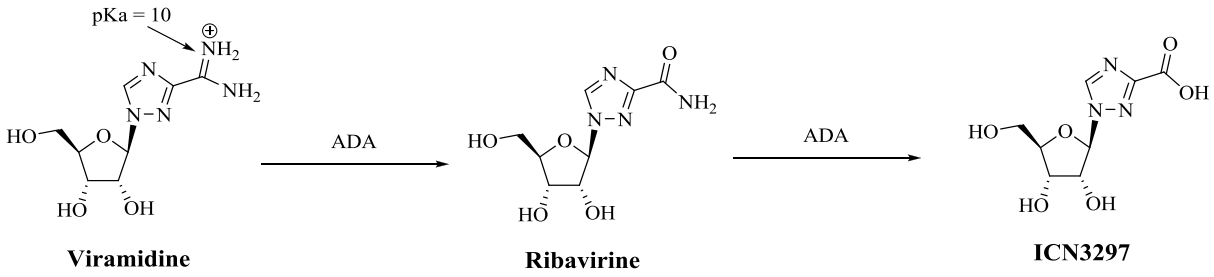


Figure 11 : Double hydrolyse de la Viramidine

D'autres molécules ont également été synthétisées comme inhibiteurs compétitifs de l'IMPDH. Le Merimepodib, par exemple, a montré des résultats pharmacocinétiques et pharmacodynamiques préliminaires de l'activité anti-VHC en association avec le PEG-IFN et la RBV qui ont conduit à l'arrêt des essais cliniques. On trouve aussi le Mycophenolate ou le Mizoribine, qui sont cependant plus adéquats pour une thérapie immunosuppressive que contre l'hépatite C[16] (Figure 12).

D'autre part, des *C*-nucléosides analogues de la RBV ont été synthétisés et étudiés pour leur activité contre les virus des familles *Togaviridae*,[24] *Bunyaviridae*[25] et *Arenaviridae*[26] : la

21. (a) Wu, J. Z.; Walker, H.; Lau, Y. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 426. (b) Lin, C-C; Yeh, L-T; Vitarella, D. *Antivir. Chem. Chemother.* **2003**, *14*, 145.

22. Wu, J. Z.; Larson, G.; Hong, Z. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2004**, *48*, 4006.

23. Wu, J. Z.; Lin, C.; Hong, Z. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *52*, 543.

24. Virus à ARN simple brin à polarité positive, comprenant les genres Alphavirus et Genre Rubivirus (virus de la rubéole)

25. Virus à ARN à simple brin et polarité négative comprenant les genres Hantavirus, Nairovirus, Orthobunyavirus, Phlebovirus ou Tospovirus

26. Virus responsables de plusieurs fièvres hémorragiques foudroyantes

sélénazofurine[27] (2-β-D-ribofuranosyl-selenazole-4-carboxamide) et la tiazofurine[28] (2-β-D-ribofuranosyl-thiazole-4-carboxamide) (Figure 13).

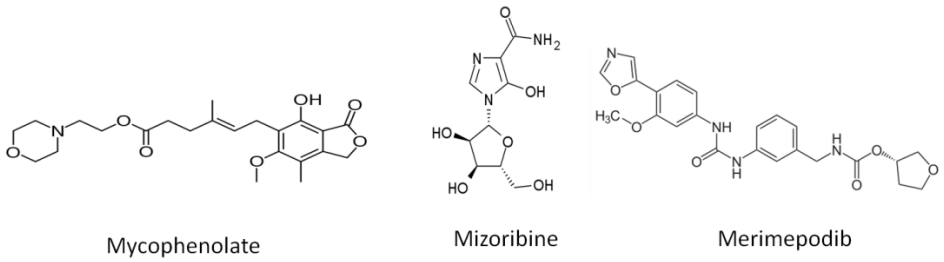


Figure 12 : Mycophenolate, Mizoribine et Merimepodib

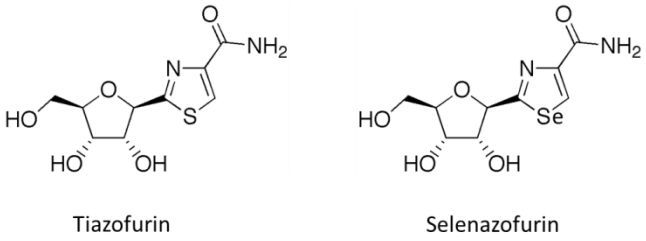


Figure 13 : Tiazofurin et Selenazofurin, analogues de la RBV

Comme analogue de la RBV, on trouve également la Lévovirine (Figure 14), son énantiomère de série L. Elle a été synthétisée en 2000 par Ramasamy *et al*.[29] et présente les mêmes propriétés immunomodulatrices que la RBV. Cependant, ses activités antivirales sont beaucoup plus faibles voire inexistantes, de même que sa cytotoxicité. Elle présente ainsi beaucoup moins d'effets secondaires que la RBV, ce qui peut être dû à sa faible biodisponibilité orale.[30] Celle-ci a été augmentée par la préparation d'une prodrogue de la Lévorivine sous forme d'un ester de valine qui a participé à des tests de développement clinique de phase I.[31]

27. (a) Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 445. (b) Kirsi, J. J.; North, J. A.; McKernan, P. A.; Murray, B. K.; Canonico, P. G.; Huggins, J. W.; Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *Antimicrob. Agents Chemother*. **1983**, *24*, 353.

28. (a) Robins, R. K.; Srivastava, P. C.; Narayanan, V. L.; Plowman, J.; Paull, K. D. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 107. (b) Weber, G.; Prajda, N.; Abonyi, M.; Look, K. Y.; Tricot, G. *Anticancer Res.* **1996**, *16*, 3313. (c) Huggins, J. W. ; Robins, R. K. ; Canonico, P. G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1984**, *26*, 476.

29. Ramasamy, K. S.; Tam, R. C.; Bard, J.; Averett, D. R. *J. Med. Chem*. **2000**, *43*, 1019.

30. Tam, R. C.; Ramasamy, K.; Bard, J.; Pai, B.; Lim, C.; Averett, D. R. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2000**, *44*, 1276.

31. Huang, Y.; Ostrowitzki, S.; Hill, G.; Navarro, M.; Berger, N.; Kopeck, P.; Mau, C. I.; Alfredson, T.; Lal, R. *J. Clin. Pharmacol*. **2005**, *45*, 578.

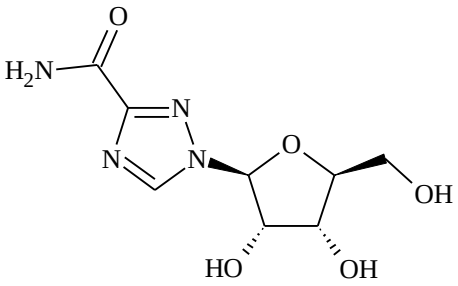
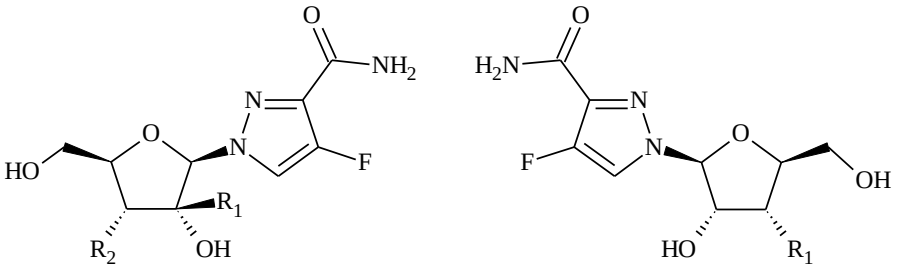


Figure 14 : Lévovirine, énantiomère de série L de la Ribavirine

Des dérivés nucléosidiques 4-fluoropyrazole-3-carboxamide ont été synthétisés comme analogues de la RBV[32] (Figure 15) mais ils n'ont montré aucune activité antivirale ni aucune cytotoxicité lors des tests. Ceci peut s'expliquer par différents facteurs comme leur incapacité à entrer dans les cellules ou leur manque d'inhibition des polymérases virales sous leurs formes triphosphates.



R_1 = H, R_2 = OH
ou R_1 = CH_3, R_2 = OH
ou R_1 = R_2 = H

R_1 = OH
ou R_1 = H

Figure 15 : Nucléosides 4-fluoropyrazole-3-carboxamide

Beaucoup d'autres analogues de la RBV ont été synthétisés comme des carba-1,2,3-triazoles,[33] des analogues 1,2,4-triazoles,[34] des pyrazoles[35] ou encore des tétrazoles.[36]

32. Leroy, F.; Chaves, D.; Dukhan, D.; Storer, R.; Sommadossi, J.-P.; Loi, A. G.; Cadeddu, A.; Fanti, M.; Boscu, N.; Bassetti, F.; Liuzzi, M.; Gosselin, G. *Nucleic Acids Symp. Ser*. **2008**, *52*, 617.

33. (a) Joubert, N.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11744. (b) Pérez-Castro, I.; Caamaño, O.; Fernández, F. ; García, M. D. ; López, C.; De Clercq, E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3805.

34. (a) Chung, D. H.; Kumarapperuma, S. C.; Sun, Y.; Li, Q.; Chu, Y.-K.; Arterburn, J. B.; Parker, W. B.; Smith, J.; Spik, K.; Ramanathan, H. N.; Schmaljohn, C. S.; Jonsson, C. B. *Antiviral Res.* **2008**, *79*, 19. (b) Chittepu, P.; Sirivolu, V. R.; Seela, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8427.

35. Nishimura, N.; Banno, M.; Maki, A.; Nishiyama, Y.; Maeba, I. *Carbohydr. Res.* **1998**, *307*, 211.

36. Popsavin, M.; Torovic, L.; Spaic, S.; Stankov, S.; Kapor, A.; Tomic, Z.; Popsavin, V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 569.

II. L'hépatite C

II.1. Etude de la maladie

Il y a plus de 30 ans, une forme transmissible d'hépatite qui n'était ni l'hépatite A, ni l'hépatite B fut découverte[37] (Figure 16). Il a été montré que certaines formes de cette hépatite non-A non-B étaient sensibles au traitement avec l'interféron (IFN)-α.[38] En 1989, un groupe de recherche de Chiron (plus tard acquis par Novartis) mené par Michael Houghton a cloné un ADN complémentaire codant pour un ARN viral à chaîne positive qui a été nommé virus de l'hépatite C (VHC).[3] Au même moment, un essai immunoenzymatique pour le VHC est développé.[39] Il faudra ensuite attendre la fin des années 90 pour que d'autres découvertes aidant à la compréhension et au traitement du VHC voient le jour : la structure cristalline de la protéase NS3/4A du VHC est déterminée,[40] l'infection par le VHC peut être induite par une injection intrahépatique d'ARN du VHC,[41] des réplicons sous-génomiques du VHC sont développés[42] et le cycle du VHC est répliqué entièrement *in vitro.*[43] Ces découvertes ont ouvert la voie pour le développement d'agents antiviraux direct (AAD) contre le VHC. Ainsi, en 2003, les premières données de l'action d'un inhibiteur de protéase sur l'homme sont publiées[44] puis dix ans plus tard les premiers inhibiteurs de protéase obtiennent leur autorisation de mise sur le marché.

37. Tabor, E.; Drucker, J. A.; Hoofnagle, J. H.; April, M.; Gerety, R. J.; Seeff, L. B.; Jackson, D. R.; Barker, L. F.; Pinedatamondong, G. *Lancet* **1978,** *1*, 463.

38. Hoofnagle, J. H.; Mullen, K. D.; Jones, D. B.; Rustgi, V.; Dibisceglie, A.; Peters, M.; Waggoner, J. G.; Park, Y.; Jones, E. A. *N. Engl. J. Med.* **1986,** *315*, 1575.

39. (a) Alter, H. J.; Purcell, R. H.; Shih, J. W.; Melpolder, J. C.; Houghton, M.; Choo, Q. L.; Kuo, G. *N. Engl. J. Med.* **1989,** *321*, 1494. (b) Kuo, G.; Choo, Q. L.; Alter, H. J.; Gitnick, G. L.; Redeker, A. G.; Purcell, R. H.; Miyamura, T.; Dienstag, J. L.; Alter, M. J.; Stevens, C. E.; Tegtmeier, G. E.; Bonino, F.; Colombo, M.; Lee, W. S.; Kuo, C.; Berger, K.; Shuster, J. R.; Overby, L. R.; Bradley, D. W.; Houghton, M. *Science* **1989,** *244*, 362.

40. Kim, J. L.; Morgenstern, K. A.; Lin, C.; Fox, T.; Dwyer, M. D.; Landro, J. A.; Chambers, S. P.; Markland, W.; Lepre, C. A.; Omalley, E. T.; Harbeson, S. L.; Rice, C. M.; Murcko, M. A.; Caron, P. R.; Thomson, J. A. *Cell* **1996,** *87*, 343.

41. Kolykhalov, A. A.; Agapov, E. V.; Blight, K. J.; Mihalik, K.; Feinstone, S. M.; Rice, C. M. *Science* **1997,** *277*, 570.

42. Lohmann, V.; Korner, F.; Koch, J. O.; Herian, U.; Theilmann, L.; Bartenschlager, R. *Science* **1999,** *285*, 110.

43. (a) Wakita, T.; Pietschmann, T.; Kato, T.; Date, T.; Miyamoto, M.; Zhao, Z.; Murthy, K.; Habermann, A.; Krausslich, H.-G.; Mizokami, M.; Bartenschlager, R.; Liang, T. J. *Nat. Med.* **2005,** *11*, 791. (b) Zhong, J.; Gastaminza, P.; Cheng, G.; Kapadia, S.; Kato, T.; Burton, D. R.; Wieland, S. F.; Uprichard, S. L.; Wakita, T.; Chisari, F. V. *Proc. Natl Acad. Sci. U S A.* **2005,** *102*, 9294. (c) Lindenbach, B. D.; Evans, M. J.; Syder, A. J.; Wolk, B.; Tellinghuisen, T. L.; Liu, C. C.; Maruyama, T.; Hynes, R. O.; Burton, D. R.; McKeating, J. A.; Rice, C. M. *Science* **2005,** *309*, 623.

44. Lamarre, D.; Anderson, P. C.; Bailey, M.; Beaulieu, P.; Bolger, G.; Bonneau, P.; Bos, M.; Cameron, D. R.; Cartier, M.; Cordingley, M. G.; Faucher, A. M.; Goudreau, N.; Kawai, S. H.; Kukolj, G.; Lagace, L.; LaPlante, S. R.; Narjes, H.; Poupart, M. A.; Rancourt, J.; Sentjens, R. E.; St George, R.; Simoneau, B.; Steinmann, G.; Thibeault, D.; Tsantrizos, Y. S.; Weldon, S. M.; Yong, C. L.; Llinas-Brunet, M. *Nature* **2003,** *426*, 186.

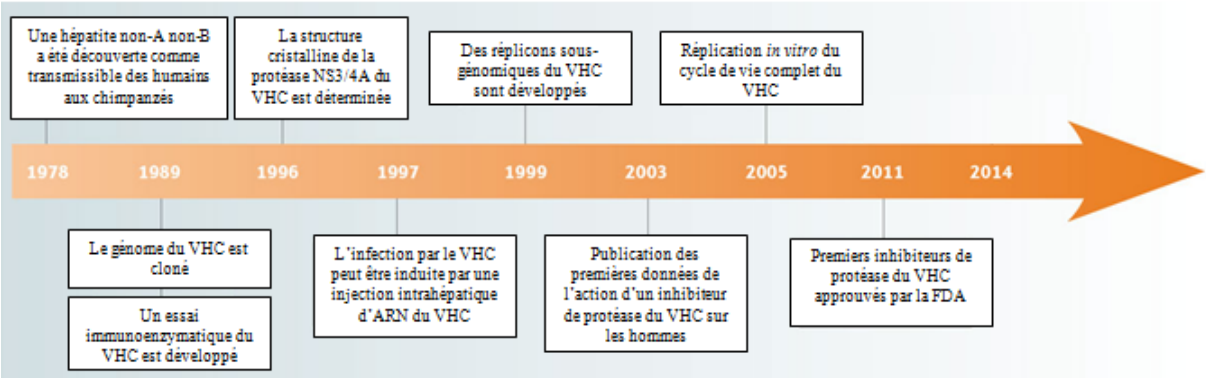


Figure 16 : Découvertes clés liées au VHC

L'hépatite C est une maladie affectant le foie et causée par le virus de l'hépatite C. Celui-ci se propage par contact sanguin. Une infection par le VHC est considérée comme chronique lorsque le virus persiste au-delà de 6 mois.

De nos jours, la cause la plus répandue d'infection est l'injection intraveineuse de drogues.[45] D'autres modes de transmission, bien que moins répandus, sont l'exposition professionnelle, la transmission par voie sexuelle, l'utilisation de cocaïne intranasale, le tatouage, le piercing et la propagation *in-utero*.[46] Les produits thérapeutiques à base de sang utilisés avant 1992, quand le dépistage est devenu possible avec la disponibilité des marqueurs sérologiques, sont aussi considérés comme un risque de contracter une hépatite C chronique (Figure 17).

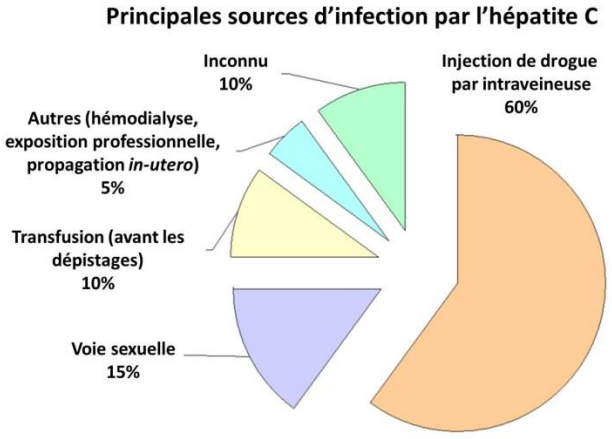


Figure 17 : Principales sources d'infection par l'hépatite C

45. (a) Kim, A. I.; Saab, S. *Am. J. Med.* **2005**, *118*, 808. (b) Garfein, R. S.; Vlahov, D.; Galai, N. *Am. J. Public Health* **1996**, *86*, 655. (c) Murphy, E. L.; Bryzman, S. M.; Glynn, S. A. *Hepatology* **2000**, *31*, 756. (d) Alter, M. J. *J. Hepatol.* **1999**, *31*, 88.

46. (a) Hakahane, Y.; Kojima, M.; Sugai, Y. *Ann. Intern. Med.* **1994**, *120*, 748. (b) Conte, D.; Fraquelli, M.; Prati, D. *Hepatology* **2000**, *31*, 751. (c) Conry-Cantilana, C.; Vanraden, M.; Gibble, J. *N. Engl. J. Med.* **1996**, *334*, 1691.

Il faut également noter que près d'un tiers des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont également infectés par le virus de l'hépatite C. Cette coïnfection n'est pas sans conséquence puisqu'elle est devenue la première cause de mortalité de cette population.

Environ 200 millions de personnes sont infectées par le VHC dans le monde,[47] soit cinq fois plus que pour le VIH.[48] Cela représente plus de 3% de la population mondiale. Le VHC est surtout très répandu en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud (Figure 18). Tous les ans, trois à quatre millions de personnes sont nouvellement infectés par le VHC, 70% d'entre eux développent la forme chronique, environ 30% développent une cirrhose et environ 1.4% développent un cancer du foie accompagné d'une cirrhose.

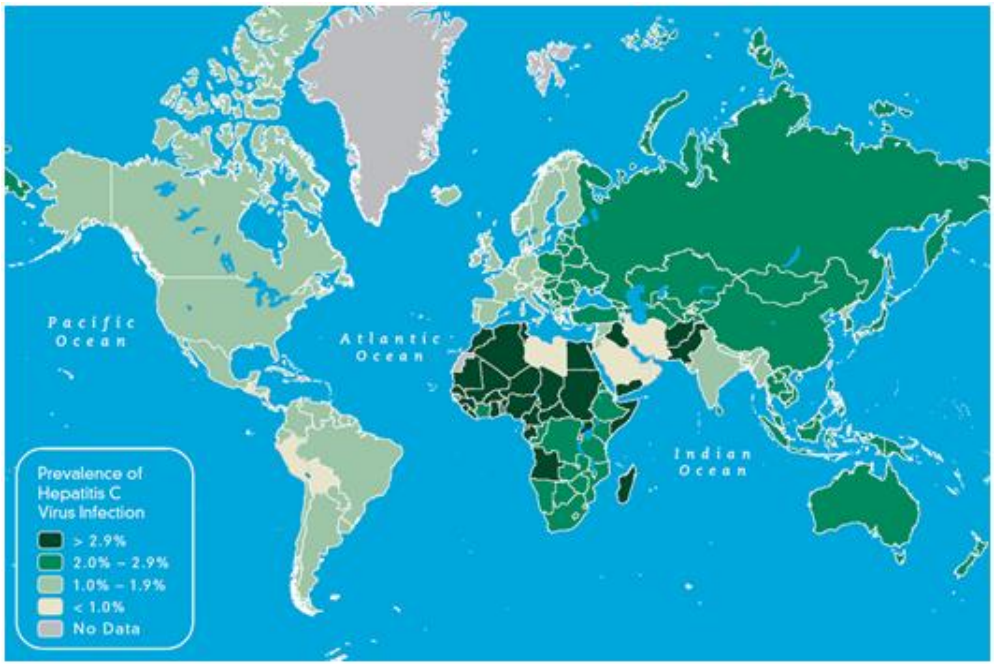


Figure 18 : Prévalence de l'hépatite C dans le monde (en 2012)

L'infection chronique par le VHC est l'une des causes principales des hépatites, des cirrhoses et des cancers des cellules du foie (Figure 19). Le virus de l'hépatite C associé à une maladie hépatique au stade terminal et/ou au cancer du foie est responsable pour plus de 50% des cas de greffe hépatique chez les adultes. Des études épidémiologiques montrent que dans les prochaines décennies, bien que le pourcentage de la population infectée par le VHC soit amené

47. Quer, J.; Buti, M.; Cubero, M.; Guardia, J.; Esteban, R.; Esteban, J. I. *Infect. Drug Resist.* **2010**, *3*, 133.

48. Quer, J.; Esteban, J. I. In *Viral Hepatitis*; 3rd ed. ed.; Thomas, H. C., Lemon, S., Zuckerman, A. J., Eds.; Blackwell Publishing: Oxford, UK, 2005, p 407.

à baisser, il y aurait une augmentation exponentielle du nombre de malades atteints par le VHC associé à une cirrhose et ses complications.[49]

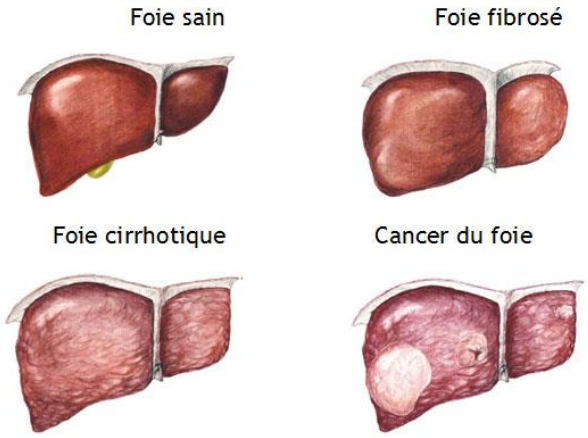


Figure 19 : Les différentes complications au niveau du foie associées à l'hépatite C[50]

Une fois l'hépatite chronique développée, 20-25% des patients sont sujets à la cirrhose sur une période de 20 à 30 ans. Une fois la cirrhose développée, le cancer du foie est une complication répandue (2.8-3.9% d'incidence annuelle) et une cause principale de mort.[51]

II.2. Etude du virus

Le VHC est un virus qui appartient à la famille des *Flaviviridae*. Cette famille de virus à ARN est connue pour infecter les mammifères et tire son nom d'un des plus grands fléaux de l'Histoire, la fièvre jaune (Flavi = jaune en latin).

Elle comprend les genres suivants :

* Genre Flavivirus : virus de la fièvre jaune, virus du Nil occidental et virus de la dengue

* Genre Hepacivirus : virus de l'hépatite C

* Genre Pestivirus : virus de la diarrhée virale bovine (BVD), virus de la peste porcine

Les *Flaviviridae* possèdent un génome à ARN linéaire non segmenté simple brin à polarité positive, de longueur comprise entre 9,6 et 12,3 kilobases.[52] L'extrémité 5' du génome des

49. *Gastroenterology* **2002**, *123*, 2082.

50. http://www.interet-general.info/spip.php?article18886

51. (a) Rakela, J.; Vargas, H. E. *Liver Transpl.* **2002**, *8*, S3. (b) Sangiovanni, A.; Prati, G. M.; Fasani, P.; Ronchi, G.; Romeo, R.; Manini, M. *Hepatology* **2006**, *43*, 1303.

52. Unité de mesure en biologie moléculaire représentant une longueur de 1000 paires de bases dans l'ADN bicaténaire ou 1000 bases dans l'ARN

Flavivirus porte une coiffe[53] nucléotide méthylée, tandis que les autres membres de cette famille n'ont pas de coiffe et codent un site d'entrée de ribosome interne. Les particules virales possèdent une enveloppe sphérique, de diamètre compris entre 40 et 60 nanomètres.[54]

Le génome du virus de l'hépatite C est composé d'un ARN de 9600 nucléotides, qui code pour une unique polyprotéine d'environ 3000 acides aminés. Cette polyprotéine est ensuite clivée pour donner les différentes protéines structurales et enzymatiques nécessaires au développement viral (Figure 20).

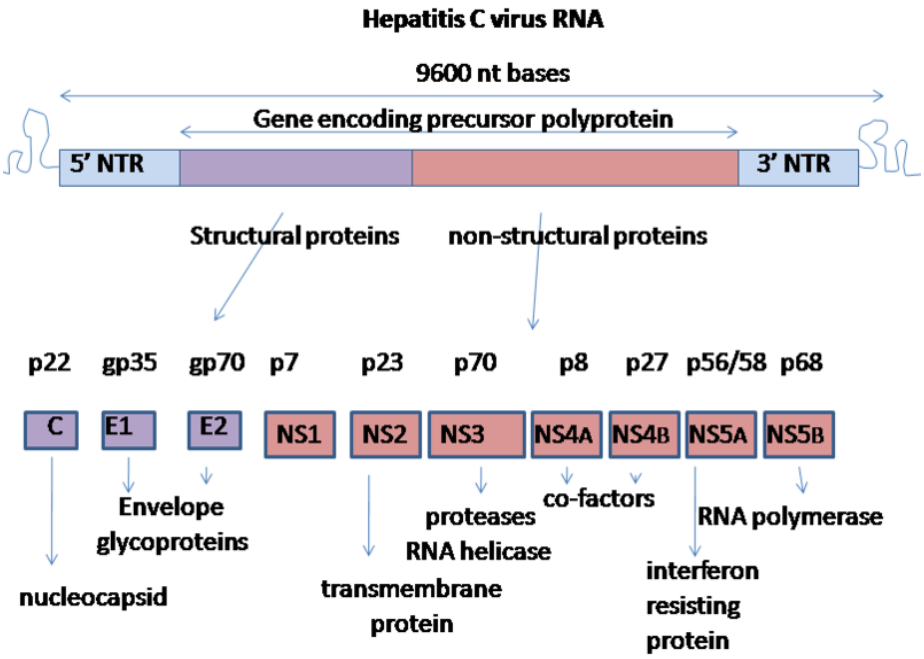


Figure 20 : Génome du virus de l'hépatite C[55]

Le virus de l'hépatite C est constitué en son cœur du brin d'ARN entouré par une enveloppe protectrice à base de protéines ayant la forme d'un icosaèdre. Cette enveloppe est elle-même

53. La coiffe joue plusieurs rôles, elle protège en particulier les ARN contre la dégradation par des ribonucléases et, après son export dans le cytoplasme, elle permet le recrutement du ribosome qui va traduire l'ARN messager. La coiffe est un élément essentiel permettant aux ARN messagers d'être traduits dans la cellule. Ce processus nécessite l'action de plusieurs protéines et en particulier des facteurs d'initiation de la traduction. L'un d'entre eux, eIF4E, se fixe spécifiquement sur la coiffe.

54. (a) Kaito, M.; Watanabe, S. ; Tsukiyama-Kohara, K.; Yamaguchi, K.; Kobayashi, Y.; Konishi, M.; Yokoi, M.; Ishida, S.; Suzuki, S.; Kohara, M. *J. Gen. Virol.* **1994**, *75*, 1755. (b) Serafino, A.; Valli, M. B.; Alessandrini, A.; Ponzetto, A.; Carloni, G.; Bertolini, L. *Res. Virol.* **1997**, *148*, 153.

55. http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l'hépatite_C

protégée par une deuxième enveloppe de type lipidique. Deux glycoprotéines virales E1 et E2, organisées en hétérodimères,[56] sont incorporées dans celle-ci (Figure 21).

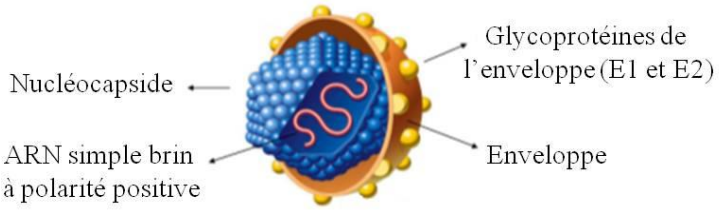


Figure 21 : Schéma du virus de l'hépatite C

Le cycle de réplication du VHC reste difficile à étudier, car jusqu'à très récemment, aucun système d'étude *in vitro* de la réplication du VHC n'a été disponible. Il peut se décomposer en plusieurs étapes (Figure 22) ; toutes ces étapes ont lieu dans le cytosol[57] de la cellule infectée et sont intimement liées aux membranes intracellulaires et au métabolisme lipidique de la cellule hôte :

- Entrée dans la cellule cible : l'entrée du virus dans la cellule nécessite l'interaction des glycoprotéines de l'enveloppe virale avec un de ses récepteurs spécifiques ; cette interaction induit l'endocytose des particules infectieuses puis la fusion membranaire. L'ARN viral est ensuite libéré dans le cytosol où se déroule l'ensemble du cycle réplicatif.
- Expression du génome viral : Les étapes précoces du cycle réplicatif sont associées à la traduction de l'ARN et à l'expression des gènes viraux. L'ARN étant dépourvu de coiffe à son extrémité 5', l'initiation de la traduction se fait par entrée interne des ribosomes au niveau de la région 5' non traduite (5'-NTR) du génome viral. Cette région de l'ARN est organisée en une structure secondaire complexe hautement conservée qui comprend quatre domaines distincts (I-IV) dont la structure a été précisément caractérisée.[58] Cette organisation permet la liaison directe du facteur d'initiation eucaryote[59] eIF3 et de la sous-unité 40S du ribosome au niveau de l'ARN, puis ce complexe de préinitiation est dirigé vers le codon initiateur AUG situé au nucléotide 342 ; la traduction commence

56. Goffard, A.; Dubuisson, J. *Biochimie* **2003**, *85*, 295.

57. Phase liquide dans laquelle baignent les organites du cytoplasme à l'intérieur de la cellule

58. Pisarev, A. V.; Shirokikh, N. E.; Hellen, C. U. *C. R. Biol.* **2005**, *328*, 589.

59. Protéines qui assistent le ribosome pour le démarrage de la traduction de l'ARNm en protéines. Le démarrage ne fait intervenir que la petite sous-unité du ribosome 40S et permet la formation du complexe ternaire entre cette sous-unité ribosomique, l'ARN messager et l'ARN de transfert de démarrage sur le premier codon du gène. Une fois le complexe ternaire formé, la grande sous-unité du ribosome 60S est recrutée et les facteurs de démarrage se dissocient. La phase d'élongation de la chaîne protéique peut démarrer.

après assemblage complet du ribosome. Cette stratégie permet au virus de court-circuiter le recrutement des autres facteurs eucaryotes d'initiation de la traduction classiquement utilisés (eIF4E, eIF4G et eIF4A). Elle aboutit à la synthèse d'une unique polyprotéine dont le clivage par des protéases[60] virales et cellulaires permet l'expression de l'ensemble des protéines du virus.

- Réplication du génome viral : Arrivé à un certain niveau d'expression des gènes viraux, la traduction est ensuite inhibée par un mécanisme encore non déterminé et la réplication du génome viral est initiée, une fois le génome dépourvu de l'ensemble des ribosomes. La réplication a lieu au niveau d'une structure membranaire dérivée du réticulum endoplasmique,[61] la «membrane web». L'initiation de la réplication requiert la fixation d'un complexe de réplication sur l'extrémité 3'-NTR de l'ARN, comprenant des protéines virales (NS5A et NS5B) associées à certaines protéines cellulaires. Celles-ci reconnaissent les ARN double-brins et interagissent également avec l'extrémité 5'-NTR, permettant ainsi la constitution d'une boucle au niveau de l'ARN, nécessaire à l'initiation de la réplication par les protéines NS5B et NS5A.[62]
- Assemblage et libération des nouvelles particules virales : Les particules virales s'assemblent ensuite, elles comprennent les protéines structurales et les génomes néo-synthétisés au niveau de structures membranaires lipidiques particulières, les « lipid droplets ».[63] Les virions ainsi formés bourgeonnent au niveau de ces structures dérivant du réticulum endoplasmique et sont dirigés vers la membrane plasmique puis libérés par exocytose dans le milieu extérieur.

Ainsi nous avons vu que toutes les étapes du cycle de réplication de VHC sont dépendantes de l'interaction avec des membranes ou compartiments lipidiques des cellules infectées. La

60. Enzymes qui brisent les liaisons peptidiques des protéines. On parle alors de coupure protéolytique ou de protéolyse. Ce processus implique l'utilisation d'une molécule d'eau ce qui les classe parmi les hydrolases

61. Organite présent dans les cellules eucaryotes (organismes uni- ou pluricellulaires possédant un noyau et des mitochondries dans leurs cellules). Le RE modifie les protéines, produit des macromolécules et transfère des substances vers l'appareil de Golgi. Celui-ci est un organite des cellules biologiques. Il joue un rôle majeur dans le processus d'exocytose, puisqu'il fait l'intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et la membrane plasmique. Il régule le transport vésiculaire et se charge de modifier les protéines par glycosylation, sulfatation...

62. Isken, O.; Grassmann, C. W.; Sarisky, R. T.; Kann, M.; Zhang, S.; Grosse, F.; Kao, P. N.; Behrens, S. E. *EMBO J.* **2003**, *22*, 5655.

63. Barba, G.; Harper, F.; Harada, T.; Kohara, M.; Goulinet, S.; Matsuura, Y.; Eder, G.; Schaff, Z.; Chapman, M. J.; Miyamura, T.; Bréchot, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, *94*, 1200.

signification de ces relations étroites entre le métabolisme des lipides et la réplication virale n'est pas connue.

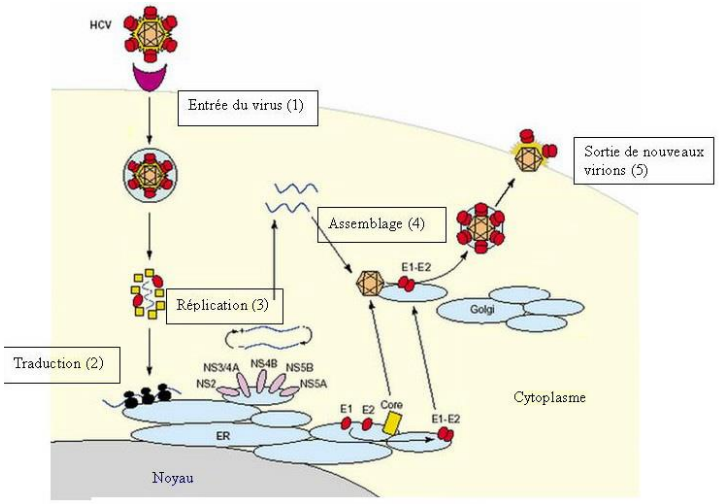


Figure 22 : Cycle de réplication du virus de l'hépatite C

Il existe six différents génotypes et de nombreux sous-types d'hépatite C basés sur la diversité des séquences d'ARN du génome (Figure 23). On trouve les génotypes 1 et 2 partout dans le monde, le génotype 3 est plus répandu en Asie du Sud et du Sud-Est, le génotype 4 prédomine en Afrique et au Moyen-Orient, le génotype 5 est présent plus particulièrement en Afrique du Sud et le génotype 6 essentiellement à Hong-Kong et au Vietnam.

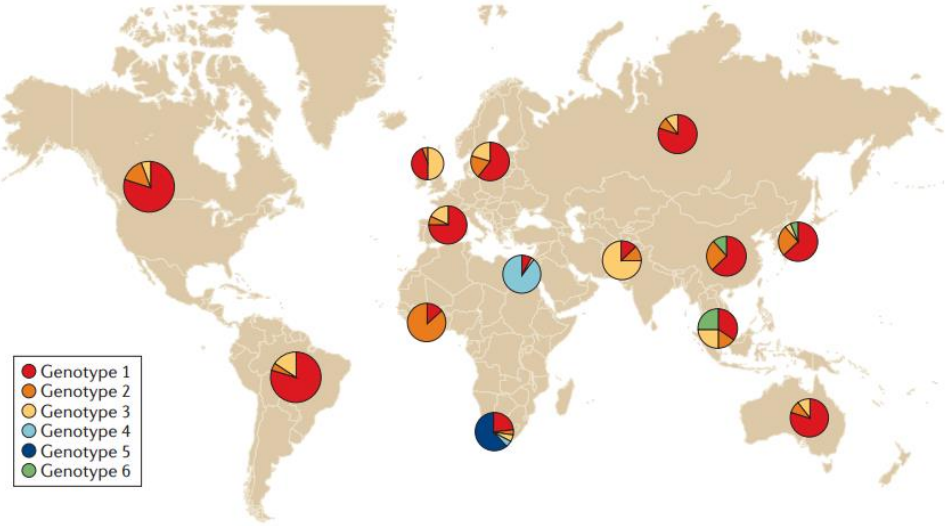
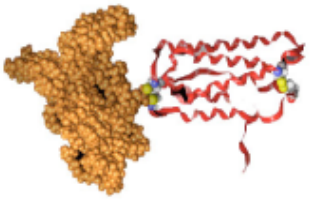


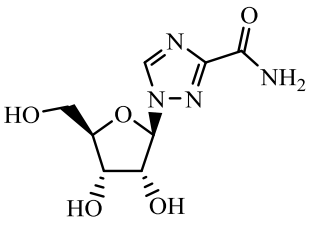
Figure 23 : Répartition des génotypes du VHC dans le monde

II.3. Traitement actuel

A la fin des années 1980, Choo et ses collègues ont identifié le génome du VHC ce qui a mené à la découverte du virus de l'hépatite C.[3] Précédemment à cette découverte, Hoofnagle et ses collègues ont rapporté l'utilisation de la protéine humaine recombinante Interferon-alpha (IFN-α) pour le traitement de l'hépatite non-A non-B pour la première fois.[38] Avec les preuves d'amélioration biochimiques et histologiques et la disparition du virus chez certains patients, l'interféron a finalement été approuvé comme traitement standard pour l'hépatite C chronique en 1991. Les premières statistiques de réponse au traitement de 10-15% avec l'IFN en monothérapie ont été relativement améliorées par l'addition de la Ribavirine (RBV) à la fin des années 1990, permettant l'éradication du virus dans 40% des cas avec la bithérapie[64] (Figure 24).



Pégylation de l'IFN-α
(avec un polyéthylène glycol)



Ribavirine

Figure 24 : Traitement classique actuel contre l'hépatite C (Pegasys/Rebetrol)

Après avoir découvert que l'IFN était supporté par l'organisme à des doses très importantes, celui-ci a été pégylé, un processus par lequel le polyéthylène glycol est attaché de manière covalente à une protéine de façon à augmenter sa demi-vie et ainsi obtenir de meilleures réponses au traitement. Dans les quinze dernières années, nous sommes donc passés d'un traitement avec l'IFN seul et un seuil de réponse très bas à une association médicamenteuse entre l'interféron pégylé (PEG-IFN) et la Ribavirine avec un seuil de réponse pouvant aller jusqu'à 46% pour les patients du génotype 1 et 70-80% pour ceux des génotypes 2 et 3.[65] Il existe deux formes approuvées de PEG-IFN : PEG-IFN-α2b (12 kD) et PEG-IFN-α2a (40 kD) et toutes deux ont été approuvées à la fois pour la monothérapie ou l'association avec la RBV.

64. Fried, M. W.; Shiffman, M. L.; Reddy, K. R. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 975.

65. (a) Heathcote, E. J.; Shiffman, M. L.; Cooksley, W. G. *N. Engl. J. Med.* **2000**, *343*, 1673. (b) Lindsay, K. L.; Trepo, C.; Heintges, T. *Hepatology* **2001**, *34*, 395.

La connaissance du génotype permet de prévoir la probabilité d'obtenir une réponse virologique supportée et de déterminer la durée du traitement.[64,65,66,68] En effet le dosage de la RBV dépend du génotype du patient : pour le génotype 1, un traitement associatif de 48 semaines est recommandé alors que pour les génotypes 2 et 3, 24 semaines suffisent.[67]

Les effets secondaires les plus communs associés à l'IFN sont la fatigue et des symptômes similaires à la grippe. L'IFN peut aussi causer des neutropénies et des thrombocytopénies. Avec la RBV, les effets secondaires les plus importants sont la dépendance et une anémie hémolytique réversible qui consiste en la destruction accélérée des globules rouges alors que l'effet secondaire le plus sérieux est son caractère tératogène. C'est pourquoi deux formes de contraceptions différentes doivent être utilisées durant le traitement et six mois supplémentaires après son arrêt (Tableau 1).

Effet secondaire	**Fréquence des effets secondaires (%)**	
	IFN et RBV	**PEG-IFN et RBV**
Fatigue	55-60	47-64
Fièvre	33-56	39-46
Mal de tête	52-58	47-62
Myalgie (douleur musculaire)	50	42-56
Arthralgie (douleur articulaire)	28	24-34
Nausée	33	29-43
Toux	13	15-17
Dyspnée (difficulté respiratoire)	24	23-26
Alopécie (accélération de la chute des cheveux et/ou des poils)	32-34	21-36
Réaction au niveau du site d'injection	36	58-59

Tableau 1 : Fréquence des effets secondaires liés à l'IFN et à la RBV[49,64,68]

66. (a) Poynard, T.; Marcellin, P.; Lee, S. S. *Lancet.* **1998**, *352*, 1426. (b) McHutchison, J. G.; Gordon, S. C.; Schiff, E. R. *N. Engl. J. Med.* **1998**, *339*, 1485. (c) Poynard, T.; McHutchison, J.; Goodman, Z. *Hepatology* **2000**, *31*, 211. (d) Zeuzem, S.; Feinman, S. V.; Rasenack, J. *N. Engl. J. Med.* **2000**, *343*, 1666.

67. Firpi, R. J.; Nelson, D. R. *Arch. Med. Res.* **2007**, *38*, 678.

68. Manns, M. P.; McHutchison, J. G.; Gordon, S. C. *Lancet.* **2001**, *358*, 958.

Contrairement au VIH et au virus de l'hépatite B, le VHC ne s'intègre pas dans le génome de l'hôte et le traitement a pour but l'éradication du virus plutôt que la suppression de sa réplication.[69] Malheureusement le génotype 1, le plus courant dans le monde, est aussi celui qui répond le moins au traitement,[64,68,70,71] et qui ne montre aucune différence significative entre les diverses formulations des deux formes disponibles du PEG-IFN + RBV.[71] Bien que l'infection par le VHC puisse être soignée dans 40% des cas, le traitement actuel n'est pas idéal car il est associé à un grand nombre d'effets secondaires et de complications, ce qui fait qu'un nombre très restreint de patients se voit proposer une thérapie en adéquation avec leur génotype. De plus, la moitié de ces patients ne répond pas au traitement et environ 15-20% supplémentaires arrête à cause des effets secondaires néfastes.[67]

C'est pourquoi l'efficacité limitée de cette association médicamenteuse ajoutée aux nombreux effets secondaires et aux contre-indications pour certains patients, ont mené à l'étude de nouveaux agents pharmacothérapeutiques.

II.4. Nouveaux traitements

Depuis quelques années, de nombreux inhibiteurs sont en développement afin de mettre en place une nouvelle stratégie de multithérapie à l'image de celle du VIH. Cela permettrait de s'affranchir de la bithérapie actuelle et de ses nombreuses limites en associant ces nouveaux inhibiteurs entre eux, éliminant ainsi l'interféron et/ou la RBV du cocktail médicamenteux.

II.4.a. Inhibiteurs de protéase NS3/4A

L'activité de la protéase NS3/4A est essentielle pour le cycle de réplication du VHC et les inhibiteurs de protéase bloquent l'activité enzymatique nécessaire pour cliver le virus entre protéines structurales et non-structurales, inhibant ainsi la réplication du virus.[72]

Les inhibiteurs de protéase NS3/4A peuvent être divisés entre les composés linéaires et les composés macrocycliques. En monothérapie, ces inhibiteurs induisent généralement une baisse radicale de la charge virale mais un phénomène de mutation de résistance apparaît rapidement.

69. Pawlostky, J. M. *Hepatology* **2006**, *43*, S207.

70. Rumi, M. G.; Aghemo, A.; Prati, G. M. *Gastroenterology* **2010**, *138*, 108.

71. McHutchison, J. G.; Lawitz, E. J.; Shiffman, M. L. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 580.

72. Pockros, P. J. *Ther. Adv. Gastroenterol.* **2010**, *3*, 191.

Les inhibiteurs de protéase ont souvent de très fortes activités antivirales mais des mutations spécifiques qui permettent de résister au traitement ont été rapportées pour tous les composés en développement et le phénomène de résistance croisée est très répandu à la fois dans les composés linéaires et macrocycliques.[73] La résistance aux inhibiteurs de protéase est particulièrement un problème pour le sous-génotype 1a du VHC étant donné que la barrière génétique, c'est-à-dire le nombre de changements nucléotidiques nécessaires pour obtenir une mutation de résistance, est plus faible que pour le sous-génotype 1b.[74]

Le composé BILN 2061 (Figure 25) développé par Boehringer Ingelheim il y a une dizaine d'années[44,75] est le premier inhibiteur de protéase NS3/4A synthétisé. Ce composé macrocyclique a ouvert la voie aux nombreuses autres molécules inhibitrices de protéase qui ont suivi.

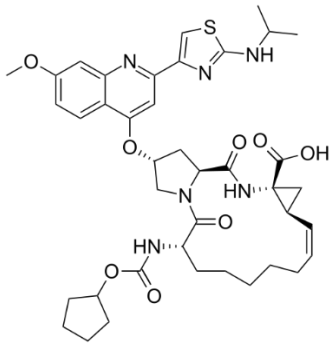


Figure 25 : BILN 2061, premier inhibiteur de protéase synthétisé

Les premiers inhibiteurs qui ont été commercialisés sont le Boceprevir et le Telaprevir (Figure 26). Ils ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché en mai 2011. Ce sont des inhibiteurs peptidomimétiques sélectifs et compétitifs de la protéase qui miment l'extrémité C-terminale.[76] Ils se lient de manière covalente au site catalytique de l'enzyme dans une réaction réversible.[77]

73. Sarrazin, C.; Zeuzem, S. *Gastroenterology* **2010**, *138*, 447.

74. McCown, M. F.; Rajyaguru, S.; Kular, S.; Cammack, N.; Nájera, I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 2129.

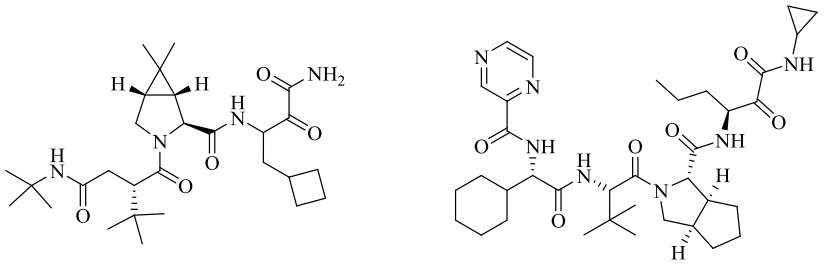
75. (a) Faucher, A.-M.; Bailey, M. D.; Beaulieu, P. L.; Brochu, C.; Duceppe, J.-S.; Ferland, J.-M.; Ghiro, E.; Gorys, V.; Halmos, T.; Kawai, S. H.; Poirier, M.; Simoneau, B.; Tsantrizos, Y. S.; Llinàs-Brunet, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2901. (b) Hinrichsen, H.; Benhamou, Y.; Wedemeyer, H.; Reiser, M.; Sentjens, R.E.; Calleja, J.L.; Forns, X.; Erhardt, A.; Crönlein, J.; Chaves, R. L.; Yong, C.-L.; Nehmiz, G.; Steinmann, G. G. *Gastroenterology* **2004**, *127*, 1347.

76. Steinkühler, C.; Biasiol, G.; Brunetti, M.; Urbani, A.; Koch, U.; Cortese, R.; Pessi, A.; De Francesco, R. *Biochemistry* **1998**, *37*, 8899.

77. Raney, K. D.; Sharma, S. D.; Moustafa, I. M.; Cameron, C. E. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 22725.

Le Boceprevir, synthétisé par Venkatraman *et al*.,[78] a obtenu de très bons résultats en tests cliniques[79] avant d'être repris par Merck sous le nom Victrelis™. Lors de tests, en combinaison avec le PEG-IFN et la RBV, les taux de réponse virale soutenue étaient deux fois supérieurs à ceux du traitement standard et ce chez les patients les plus difficiles à traiter de génotype 1. Les effets secondaires les plus importants sont l'anémie et la dysgueusie.

Le Telaprevir, synthétisé par Lin *et al*.,[80] pour Vertex Pharmaceuticals et Johnson&Johnson a été commercialisé sous les noms Incivek et Incivo. Comme pour le Boceprevir, ses résultats lors des tests[81] ont montré une efficacité supérieure et surtout plus rapide par rapport au traitement standard. Les effets secondaires les plus importants sont les éruptions cutanées.



Boceprevir **Telaprevir**

Figure 26 : Premiers inhibiteurs de protéase sur le marché

La seconde vague d'inhibiteurs de protéase NS3/4A a plusieurs avantages comparée à la première vague (Boceprevir et Telaprevir) comme une plus forte activité antivirale, une barrière génétique plus haute et un profil pharmacocinétique plus favorable.[82] Ce sont des inhibiteurs non-covalents de l'enzyme.

78. Venkatraman, S.; Bogen, S. L.; Arasappan, A.; Bennett, F.; Chen, K.; Jao, E.; Liu, Y.-T.; Lovey, R.; Hendrata, S.; Huang, Y.; Pan, W.; Parekh, T.; Pinto, P.; Popov, V.; Pike, R.; Ruan, S.; Santhanam, B.; Vibulbhan, B.; Wu, W.; Yang, W.; Kong, J.; Liang, X.; Wong, J.; Liu, R.; Butkiewicz, N.; Chase, R.; Hart, A.; Agrawal, S.; Ingravallo, P.; Pichardo, J.; Kong, R.; Baroudy, B.; Malcolm, B.; Guo, Z.; Prongay, A.; Madison, V.; Broske, L.; Cui, X.; Cheng, K.-C.; Hsieh, Y.; Brisson, J.-M.; Prelusky, D.; Korfmacher, W.; White, R.; Bogdanowich-Knipp, S.; Pavlovsky, A.; Bradley, P.; Saksena, A. K.; Ganguly, A.; Piwinski, J.; Girijavallabhan, V.; Njoroge, F. G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6074.

79. Njoroge, F. G.; Chen, K. X.; Shih, N.Y.; Piwinski, J. J. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 50.

80. Lin, C.; Kwong, A. D.; Perni, R. B. *Infect. Disord.: Drug Targets* **2006**, *6*, 3.

81. Kim, J. J.; Culley, C. M.; Mohammad, R. A. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **2012**, *69*, 19.

82. Ciesek, S.; von Hahn, T.; Manns, M. P. *Clin. Liver. Dis.* **2011**, *15*, 597.

Parmi ceux-ci, le Simeprevir (Figure 27), synthétisé par Lin *et al*.,[83] vient d'obtenir son autorisation de mise sur le marché en novembre 2013 sous le nom Olysio. C'est un composé macrocyclique qui a une activité contre plusieurs génotypes mais qui est essentiellement développé pour le génotype 1 du VHC par Medivir et Johnson&Johnson.[84]

C'est un inhibiteur compétitif et réversible de la protéase qui s'y lie de manière non-covalente.[85] La phase III des tests cliniques en combinaison avec le PEG-IFN et la RBV a montré une réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12) de 80-81% y compris chez des patients atteints de fibroses.[86] Les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées, de la fatigue, des symptômes grippaux et une légère hyperbilirubinémie passagère.[87]

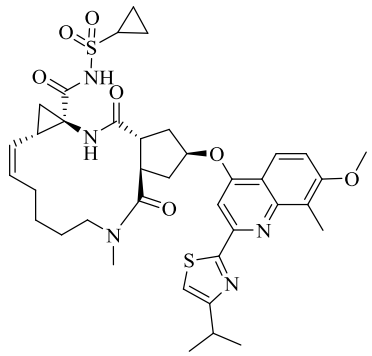


Figure 27 : Simeprevir

D'autres inhibiteurs de protéase NS3/4A sont actuellement dans différentes phases d'essais cliniques pour l'hépatite C.

83. Lin, T.; Lenz, O.; Fanning, G.; Verbinnen, T.; Delouvroy, F.; Scholliers, A.; Vermeiren, K.; Rosenquist, Å.; Edlund, M.; Samuelsson, B.; Vrang, L.; de Kock, H.; Wigerinck, P.; Raboisson, P.; Simmen, K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 1377.

84. Reesink, H. W.; Fanning, G. C.; Farha, K. A.; Weegink, C.; Van Vliet, A.; van 't Klooster, G.; Lenz, O.; Aharchi, F.; Mariën, K.; Van Remoortere, P.; de Kock, H.; Broeckaert, F.; Meyvisch, P.; Van Beirendonck, E.; Simmen, K.; Verloes, R. *Gastroenterology* **2010**, *138*, 913.

85. Cummings, M. D; Lindberg, J.; Lin, T.; de Kock, H.; Lenz, O.; Lilja, E.; Felländer, S.; Baraznenok, V.; Nyström, S.; Nilsson, M.; Vrang, L.; Edlund, M.; Rosenquist, Å.; Samuelsson, B.; Raboisson, P.; Simmen, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 1652.

86. (a) Jacobson, I.; Dore, G. J.; Foster, G. R.; Fried, M. W.; Radu, M.; Rafalskiy, V. V.; Moroz, L.; Craxì, A.; Peeters, M.; Lenz, O.; Ouwerkerk-Mahadevan, S.; Kalmeijer, R.; Beumont-Mauviel, M. *J. Hepatol.* **2013**, *58 (Suppl. 1)*, S574. (b) Manns, M.; Marcellin, P.; Fred Poordad, F. P.; Stanislau Affonso de Araujo, E.; Buti, M.; Horsmans, Y.; Ewa Janczewska, E. J.; Villamil, F.; Peeters, M.; Lenz, O.; Ouwerkerk-Mahadevan, S.; Kalmeijer, R.; Beumont-Mauvie, M. *J. Hepatol.* **2013**, *58 (Suppl. 1)*, S568.

87. Huisman, M.; Snoeys, J.; Monbaliu, J. *AASLD* **2010**.

Ainsi, on peut trouver l'Asunaprevir (Figure 28) synthétisé par McPhee *et al.*[88] pour Bristol-Myers Squibb, actuellement en phase III en combinaison avec le PEG-IFN et la RBV ainsi qu'avec le Daclatasvir, un inhibiteur de la NS5A, en absence d'interféron.[89] Les effets secondaires les plus fréquents comprennent des maux de tête, des diarrhées, des nausées et de la fatigue.

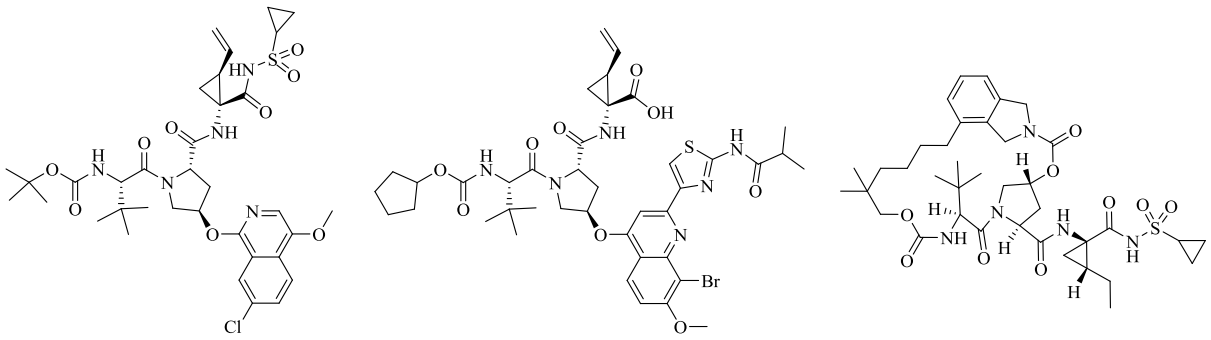


Figure 28 : Inhibiteurs de protéase NS3/4A en phase III

Le Faldaprevir (Figure 28), également en phase III en trithérapie, a montré une réponse virologique soutenue à 24 semaines (RVS24) de 72-84% chez des patients naïfs au traitement, 32-50% chez des patients qui avaient partiellement répondu au traitement et 21-35% chez des patients qui n'avaient pas du tout répondu au traitement.[90] Les effets secondaires les plus fréquents comprennent des jaunisses, des éruptions cutanées, de la photosensibilité, des prurits, de la sécheresse cutanée, des nausées, des vomissements et des diarrhées.[91]

88. McPhee, F. *J. Hepatol.* **2010**, *52, Supplement 1*, S296.

89. Lok, A. S.; Gardiner, D. F.; Lawitz, E.; Martorell, C.; Everson, G. T.; Ghalib, R.; Reindollar, R.; Rustgi, V.; McPhee, F.; Wind-Rotolo, M.; Persson, A.; Zhu, K.; Dimitrova, D. I.; Eley, T.; Guo, T.; Grasela, D. M.; Pasquinelli, C. *New Eng. J. Med.* **2012**, *366*, 216.

90. (a) Sulkowski, M. S.; Asselah, T.; Lalezari, J.; Ferenci, P.; Fainboim, H.; Leggett, B.; Bessone, F.; Mauss, S.; Heo, J.; Datsenko, Y.; Stern, J. O.; Kukolj, G.; Scherer, J.; Nehmiz, G.; Steinmann, G. G.; Böcher, W. O. *Hepatology* **2013**, *57*, 2143. (b) Sulkowski, M. S.; Bourlière, M.; Bronowicki, J.-P.; Asselah, T.; Pawlotsky, J.-M.; Shafran, S. D.; Pol, S.; Mauss, S.; Larrey, D.; Datsenko, Y.; Stern, J. O.; Kukolj, G.; Scherer, J.; Nehmiz, G.; Steinmann, G. G.; Böcher, W. O. *Hepatology* **2013**, *57*, 2155.

91. (a) Sulkowski, M. S.; Ceasu, E.; Asselah, T.; Caruntu, F. A.; Lalezari, J.; Ferenci, P.; Streinu-Cercel, A.; Fainboim, H.; Tanno, H.; Preotescu, L.; Leggett, B.; Bessone, F.; Mauss, S.; Stern, J. O.; Häfner, C.; Datsenko, Y.; Nehmiz, G.; Böcher, W.; Steinmann, G. *J. Hepatol.* **2011**, *54, Supplement 1*, S27. (b) Sulkowski, M. S.; Bourliere, M.; Bronowicki, J. P.; Streinu-Cercel, A.; Preotescu, L.; Asselah, T.; Pawlotsky, J. M.; Shafran, S.; Pol, S.; Caruntu, F. A.; Mauss, S.; Larrey, D.; Häfner, C.; Datsenko, Y.; Stern, J. O.; Kubiak, R.; Böcher, W.; Steinmann, G. *J. Hepatol.* **2011**, *54, Supplement 1*, S30.

Le Vaniprevir (Figure 28) est un composé macrocyclique développé par Merck qui est actuellement en phase III des tests cliniques. Il est actif à la fois sur les génotypes 1 et 2 et possède une bonne exposition plasmatique ainsi qu'une excellente exposition hépatique.[92] Les effets secondaires les plus courants sont les vomissements.

D'autres inhibiteurs de la protéase NS3/4A sont actuellement en phase II d'essais cliniques comme le Sovaprevir[93] (Figure 29), un composé linéaire développé par Achillion, qui a montré une activité contre tous les génotypes du VHC y compris une activité équipotente par rapport aux sous-génotypes 1a et 1b avec une IC_{50} de 1nM *in vitro*. Son développement clinique a malheureusement été suspendu depuis juillet 2013 après l'observation chez plusieurs patients d'enzymes du foie très élevées.

Le Danoprevir[94] (Figure 29) est un composé macrocyclique développé par InterMune et Roche pour le génotype 1 du VHC chez les patients naïfs au traitement et ceux n'y ayant pas répondu avec ou sans PEG-IFN ou RBV en combinaison avec la Méricitabine. Il a été montré que le Ritonavir, un inhibiteur de protéase antirétroviral utilisé pour le traitement du VIH, inhibe le métabolisme du Danoprevir et réduit la formation de métabolites réactifs, éliminant ainsi le risque associé d'ALT élevés tout en augmentant les taux de RVS.[95] La combinaison de Ritonavir et Danoprevir est un inhibiteur de protéase efficace, sans danger et bien toléré avec de très hauts RVS24 lorqu'il est utilisé avec du PEG-IFN et de la RBV (plus de 90% sur le génotype 1, 67% sur les patients ne répondant pas au traitement et 100% sur le génotype 4).[96] Les effets secondaires les plus courants sont l'anémie, la neutropénie et les éruptions cutanées.

92. McCauley, J. A.; McIntyre, C. J.; Rudd, M. T.; Nguyen, K. T.; Romano, J. J.; Butcher, J. W.; Gilbert, K. F.; Bush, K. J.; Holloway, M. K.; Swestock, J.; Wan, B.-L.; Carroll, S. S.; DiMuzio, J. M.; Graham, D. J.; Ludmerer, S. W.; Mao, S.-S.; Stahlhut, M. W.; Fandozzi, C. M.; Trainor, N.; Olsen, D. B.; Vacca, J. P.; Liverton, N. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2443.

93. (a) Agarwal, A.; Zhang, B. ; Olek, E.; Robison, H.; Robarge, L.; Deshpande, M. *Antivir. Ther.* **2012**, *17*, 1533. (b) Fabrycki, J.; Zhao, Y.; Patel, D.; Yang, G.; Podos, S.; Yang, W.; Robison, H.; Robarge, L.; Kocinsky, H.; Olek, E.; Deshpande, M.; Huang, M. *J. Hepatol.* **2013**, *58, Supplement 1*, S488.

94. (a) Deutsch, M.; Papatheodoridis, G. V. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* **2010**, *11*, 951. (b) Marcellin, P.; Cooper, C.; Balart, L.; Larrey, D.; Box, T.; Yoshida, E.; Lawitz, E.; Buggisch, P.; Ferenci, P.; Weltman, M.; Labriola–Tompkins, E.; Le Pogam, S.; Nájera, I.; Thomas, D.; Hooper, G.; Shulman, N. S.; Zhang, Y.; Navarro, M. T.; Lim, C. Y.; Brunda, M.; Terrault, N. A.; Yetzer, E. S. *Gastroenterology* **2013**, *145*, 790. (c) Jiang, Y.; Andrews, S. W.; Condroski, K. R.; Buckman, B.; Serebryany, V.; Wenglowsky, S.; Kennedy, A. L.; Madduru, M. R.; Wang, B.; Lyon, M.; Doherty, G. A.; Woodard, B. T.; Lemieux, C.; Do, M. G.; Zhang, H.; Ballard, J.; Vigers, G.; Brandhuber, B. J.; Stengel, P.; Josey, J. A.; Beigelman, L.; Blatt, L.; Seiwert, S. D. *J. Med. Chem.* **2013**, *Article ASAP*.

95. Goelzer, P.; Morcos, P. N.; Tran, J. *AASLD* **2012**.

96. Shah, N.; Pierce, T.; Kowdley, K. V. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2013**, *22*, 1107.

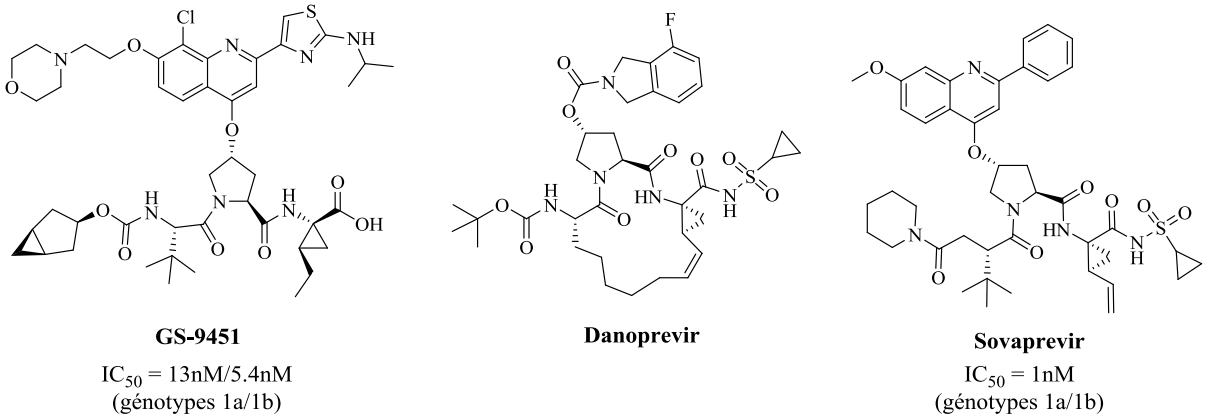


Figure 29 : Inhibiteurs de protéase NS3/4A en phase II

Le GS-9451[97] (Figure 29) est un inhibiteur de protéase développé par Gilead. Il a montré une EC_{50} de 13 et 5.4nM sur des lignées cellulaires de réplicon du VHC de génotype 1a et 1b respectivement, avec une cytotoxicité minimale. Il est moins actif sur le génotype 2a avec une EC_{50} de 316nM. Il est stable dans les microsomes hépatiques et les hépatocytes et a une bonne biodisponibilité orale.

Les inhibiteurs de protéase NS3/4A de seconde génération sont actifs contre tous les génotypes du VHC ainsi que contre toutes les mutations de résistance connues. Dans cette catégorie, on trouve les molécules ACH-2684,[98] développée par Achillion, et MK-5172[99] (Figure 30), développée par Merck, respectivement en phase I et II de développement clinique. MK-5172 a montré des RVS24 de 86-92% en combinaison avec du PEG-IFN et de la RBV chez des patients du génotype 1 contre seulement 54% comparé au Boceprevir en trithérapie.[100] ACH-2684 a une IC_{50} de 100pM à la fois sur les génotypes 1a et 1b, il est métaboliquement stable et rapidement et intensément accumulé dans le foie, sans danger et bien toléré à la fois chez des patients sains et atteints du VHC.

97. (a) Huiling Yang, H.; Robinson, M.; Corsa, A. C.; Peng, B.; Cheng, G.; Tian, Y.; Wang, Y.; Pakdaman, R.; Shen, M.; Qi, X.; Chin Tay, H. M.; Krawczyk, S.; Sheng, X. C.; Kim, C. U.; Yang, C.; Delaney, W. E. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2014**, *58*, 647. (b) Sheng, X. C.; Appleby, T.; Butler, T.; Cai, R.; Chen, X.; Cho, A.; Clarke, M. O.; Cottell, J.; Delaney IV, W. E.; Doerffler, E.; Link, J.; Ji, M.; Pakdaman, R.; Pyun, H.-J.; Wu, X.; Xu, J.; Kim, C. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2012**, *22*, 2629.

98. Manns, M. P.; von Hahn, T. *Nature Rev*. **2013**, *12*, 595.

99. Summa, V.; Ludmerer, S. W.; McCauley, J. A.; Fandozzi, C.; Burlein, C.; Claudio, G.; Coleman, P. J.; DiMuzio, J. M.; Ferrara, M.; Di Filippo, M.; Gates, A. T.; Graham, D. J.; Harper, S.; Hazuda, D. J.; McHale, C.; Monteagudo, E.; Pucci, V.; Rowley, M.; Rudd, M. T.; Soriano, A. ; Stahlhut, M. W.; Vacca, J. P.; Olsen, D. B.; Liverton, N. J.; Carroll, S. S. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2012**, *56*, 4161.

100. Manns, M.; Vierling, J. M.; Bacon, B. R.; Marcellin, P.; Caro, L.; Gress, J.; Gilbert, C.; Cooreman, M. P.; Robertson, M.; Hwang, P.; Wahl, J.; Mobashery, N. *J. Hepatol.* **2013**, *58 (Suppl. 1)*, S30.

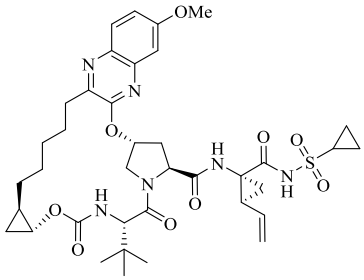


Figure 30 : MK-5172, inhibiteur de protéase NS3/4A de seconde génération

II.4.b. Inhibiteurs de polymérase NS5B nucléosidiques

Les inhibiteurs nucléosidiques de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B se lient au site actif de l'enzyme et entraînent une terminaison prématurée de la chaîne du génome viral. Ce site actif est quasiment identique dans tous les génotypes du VHC car la substitution d'acides aminés à cette position est en général très peu tolérée.[101] Ainsi, les nucléosides inhibiteurs de polymérase ont tendance à avoir une bonne activité contre un vaste panel de génotypes et une haute barrière génétique à la résistance. Cependant, un nombre particulièrement important de composés de cette classe ont été abandonnés durant les développements cliniques.

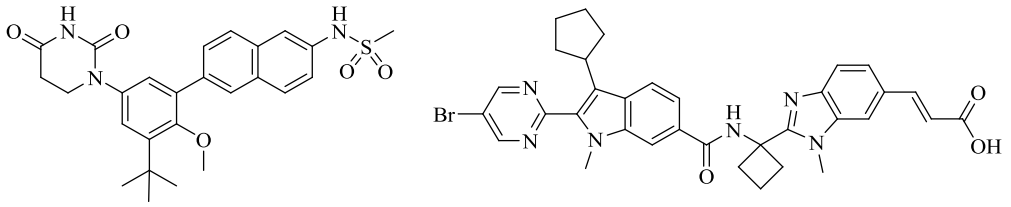
Les différents inhibiteurs de polymérase NS5B nucléosidiques seront étudiés de manière plus approfondie dans les chapitres suivants.

II.4.c. Inhibiteurs de polymérase NS5B non-nucléosidiques

Les inhibiteurs de polymérase NS5B non nucléosidiques se lient à l'enzyme à l'extérieur du site actif causant ainsi une modification conformationnelle qui inhibe l'activité de la polymérase. La limite de ce mécanisme est que ces sites de liaison sont moins bien conservés parmi les génotypes que le site actif, ce qui résulte en une activité plus faible et une plus grande propension à l'émergence de mutations de résistance comparée aux inhibiteurs de polymérase nucléosidiques.[73] De plus, leur activité en termes de réduction de la charge virale en monothérapie est basse par rapport aux inhibiteurs de protéase et il y a de nombreux risques associés. Néanmoins, plusieurs composés de cette classe sont actuellement en développement clinique.

101. Pawlotsky, J. M.; Najera, I.; Jacobson, I *Antivir. Ther.* **2012**, *17*, 411.

Parmi les molécules en phase III, on trouve le ABT-333 développé par Abbott et le Deleobuvir (Figure 31) développé par Boehringer Ingelheim.



ABT-333 **Deleobuvir**

Figure 31 : Inhibiteurs de polymérase NS5B non nucléosidiques en phase III

Le ABT-333,[102] en combinaison avec le PEG-IFN et la RBV, a montré un RVS24 de 63% chez des patients de génotype 1 comparé à 9-18% pour la bithérapie PEG-IFN + RBV.[103] Les effets secondaires les plus fréquents sont la fatigue, les nausées et les maux de tête. Le Deleobuvir[104,105] a été testé en combinaison avec le Faldaprevir et la RBV et a montré un RVS12 de 95% chez les patients de sous-génotype 1b mais l'efficacité est très faible pour ceux du sous-génotype 1a. Les effets secondaires les plus courants sont la jaunisse, les vomissements, les diarrhées, l'anémie et les éruptions cutanées. Les essais cliniques sur ce composé ont été abandonnés en décembre 2013 suite à une efficacité insuffisante.

102. (a) Maring, C.; Wagner, R.; Hutchinson, D.; Flentge, C.; Kati, W.; Koev, G.; Liu, Y.; Beno, D.; Shen, J.; Lau, Y. Y.; Gao, Y.; Fischer, J.; Vaidyanathan, S.; Lim, B. H.; Beyer, J.; Mondal, R.; Molla, A. *J. Hepatol.* **2009**, *50, Supplement 1*, S347. (b) Poordad, F.; Lawitz, E.; Kowdley, K. V.; Cohen, D. E.; Podsadecki, T.; Siggelkow, S.; Heckaman, M.; Larsen, L.; Menon, R.; Koev, G.; Tripathi, R.; Pilot-Matias, T.; Bernstein, B. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 45. (c) Pockros, P. J. *Clin. Liver Dis.* **2013**, *17*, 123.

103. Poordad, F.; Lawitz, E.; DeJesus, E.; Kowdley, K. V.; Gaultier, I.; Cohen, D. E.; Xie, W.; Larsen, L.; Pilot-Matias, T.; Koev, G.; Dumas, D.; Podsadecki, T.; Bernstein, B. *J. Hepatol.* **2012**, *56, Supplement 2*, S478.

104. (a) Larrey, D.; Lohse, A. W.; Trepo, C.; Bronowicki, J.-P.; Arasteh, K.; Bourlière, M.; Calleja, J. L.; Stern, J. O.; Nehmiz, G.; Abdallah, N.; Berger, K. L.; Marquis, M.; Steffgen, J.; Kukolj, G. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2013**, *57*, 4727. (b) Zeuzem, S.; Soriano, V.; Asselah, T.; Bronowicki, J.-P.; Lohse, A. W.; Müllhaupt, B.; Schuchmann, M.; Bourlière, M.; Buti, M.; Roberts, S. K.; Gane, E. J.; Stern, J. O.; Vinisko, R.; Kukolj, G.; Gallivan, J.-P.; Böcher, W.-O.; Mensa, F. J. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 630.

105. Lalezari, J. P. ; Holland, L.; Glutzer, E.; Vig, P.; Elgadi, M.; Stern, J. O.; Colonno, R.; Halfon, S.; Ruby, E.; Huang, N.; Huang, Q.; Nash, E.; Brown, N. A. *Hepatology* **2013**, *58*, 1389A.

Parmi les molécules en phase II, on trouve le ABT-072[106] développé par Abbott, le BMS-791325[107] développé par Bristol-Myers Squibb, le Setrobuvir[108] développé par Roche, le GS-9669[109] développé par Gilead et le VX-222[110] développé par Vertex (Figure 32).

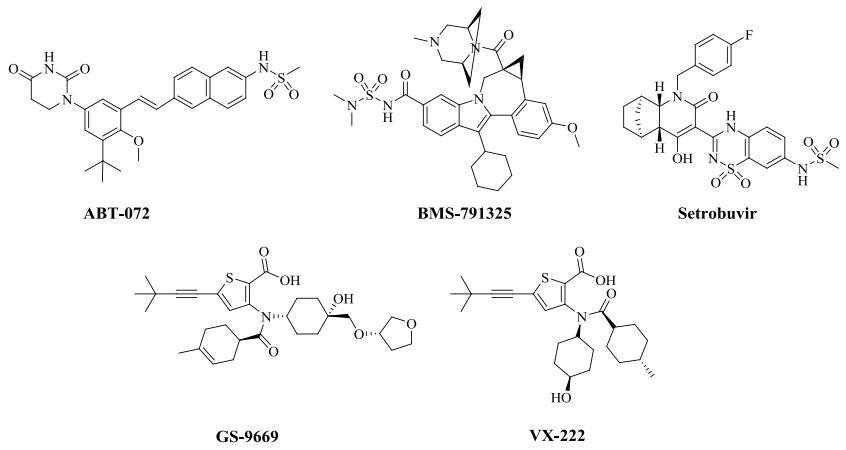


Figure 32 : Inhibiteurs de polymérase NS5B non nucléosidiques en phase II

106. (a) Wagner, R.; Maring, C.; Donner, P.; Randolph, J.; Krueger, A.; Kati, W.; Koev, G.; Liu, Y.; Beno, D.; Shen, J.; Gao, Y.; Lau, Y. Y.; Fischer, J.; Vaidyanathan, S.; Beyer, J.; Lim, B. H.; Mondal, R.; Rockway, T.; Pratt, J.; Liu, D.; Tufano, M.; Molla, A. *J. Hepatol.* **2009**, *50*, S352. (b) Dumas, E.; Awni, W.; Cohen, D.; Bernstein, B.; Nada, A.; Chiu, Y. L.; Klein, C. *J. Hepatol.* **2010**, *52*, S291.

107. (a) Gentles, R. G.; Ding, M.; Bender, J. A.; Bergstrom, C. P.; Grant-Young, K.; Hewawasam, P.; Hudyma, T.; Martin, S.; Nickel, A.; Regueiro-Ren, A.; Tu, Y.; Yang, Z.; Yeung, K.-S.; Zheng, X.; Chao, S.; Sun, J.-H.; Beno, B. R.; Camac, D. M.; Chang, C.-H.; Gao, M.; Morin, P. E.; Sheriff, S.; Tredup, J.; Wan, J.; Witmer, M. R.; Xie, D.; Hanumegowda, U.; Knipe, J.; Mosure, K.; Santone, K. S.; Parker, D. D.; Zhuo, X.; Lemm, J.; Liu, M.; Pelosi, L.; Rigat, K.; Voss, S.; Wang, Y.; Wang, Y.-K.; Colonno, R. J.; Gao, M.; Roberts, S. B.; Gao, Q.; Ng, A.; Meanwell, N. A.; Kadow, J. F. *J. Med. Chem.* **2014**, *article ASAP*. (b) Tatum, H.; Thuluvath, P.; Lawitz, E.; Martorell, C. T.; Demicco, M.; Cohen, S.; Rustgi, V.; Ravendhran, N.; Ghalib, R.; Hanson, J.; Zamparo, J.; Yang, R.; Hughes, E.; Cooney, E. *J. Hepatol.* **2012**, *56*, S460.

108. Kapelusznik, L.; Heil, E. L.; Temesgen, Z.; Talwani, R. *Drugs Future* **2012**, *37*, 725.

109. (a) Lazerwith, S. E.; Lew, W.; Zhang, J.; Morganelli, P.; Liu, Q.; Canales, E.; Clarke, M. O.; Doerffler, E.; Byun, D.; Mertzman, M.; Ye, H.; Chong, L.; Xu, L.; Appleby, T.; Chen, X.; Fenaux, M.; Hashash, A.; Leavitt, S. A.; Mabery, E.; Matles, M.; Mwangi, J.W.; Tian, Y.; Lee, Y.-J.; Zhang, J.; Zhu, C.; Murray, B. P.; Watkins, W. J. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1893. (b) Fenaux, M.; Eng, S.; Leavitt, S. A.; Lee, Y.-J.; Mabery, E. M.; Tian, Y.; Byun, D.; Canales, E.; Clarke, M. O.; Doerffler, E.; Lazerwith, S. E.; Lew, W.; Liu, Q.; Mertzman, M.; Morganelli, P.; Xu, L.; Ye, H.; Zhang, J.; Matles, M.; Murray, B. P.; Mwangi, J.W.; Zhang, J.; Hashash, A.; Krawczyk, S. H.; Bidgood, A. M.; Appleby, T. C.; Watkins, W. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 804.

110. (a) Rodriguez-Torres, M.; Lawitz, E.; Conway, B.; Kaita, K.; Sheikh, A. M.; Ghalib, R.; Adrover, R.; Cooper, C.; Silva, M.; Rosario, M.; Bourgault, B.; Proulx, L.; McHutchison, J. G. *J. Hepatol.* **2010**, *52*, S14. (b) Nelson, D. R.; Gane, E. J.; Jacobson, I. M.; Di Bisceglie, A. M.; Alves, K.; Koziel, M. J.; De Souza, C.; Kieffer, T. L.; George, S.; Rosario, M.; Kauffman, R. S.; Sulkowski, M. S. *Hepatology* **2011**, *54*, 1435A.

II.4.d. Inhibiteurs de NS5A

NS5A est une protéine de liaison de l'ARN essentielle pour la réplication du virus. Cependant, sa fonction précise ainsi que le mécanisme d'action des inhibiteurs de NS5A ne sont pas clairs. Ces composés induisent une chute rapide de la charge virale et l'émergence de nouvelles mutations de résistance avec des changements nucléotidiques localisés au niveau de la protéine NS5A confirme que celle-ci est bien leur cible moléculaire.[111]

Actuellement, trois molécules ont atteint la phase III des développements cliniques. Le Daclatasvir[112] (Figure 33) développé par Bristol-Myers Squibb a montré des RVS24 supérieurs à 80% en trithérapie avec le PEG-IFN et la RBV sur des patients de sous-génotype 1b. Ces taux sont plus faibles chez les patients n'ayant auparavant pas répondu au traitement et chez ceux de sous-génotype 1a.[113] La différence d'activité entre les deux sous-génotypes est due, comme pour les inhibiteurs de protéase NS3/4A, à la plus faible barrière génétique du sous-génotype 1a. Il a également été utilisé en combinaison avec l'inhibiteur de protéase Asunaprevir. Les effets secondaires les plus courants sont les maux de tête, la fatigue, les diarrhées et les nausées.

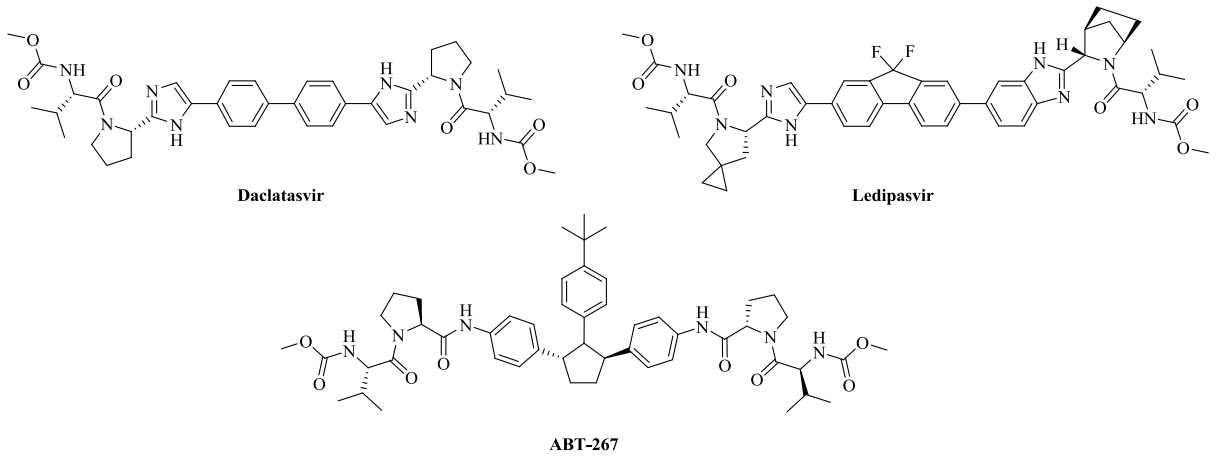


Figure 33 : Inhibiteurs de NS5A en phase III

111. (a) Guedj, J.; Dahari, H.; Rong, L.; Sansone, N. D.; Nettles, R. E.; Cotler, S. J.; Layden, T. J.; Uprichard, S. L.; Perelson, A. S. *Proc. Natl Acad. Sci.* **2013**, *110*, 3991. (b) Gao, M.; Nettles, R. E.; Belema, M.; Snyder, L. B.; Nguyen, V. N.; Fridell, R. A.; Serrano-Wu, M. H.; Langley, D. R.; Sun, J.-H.; O'Boyle Ii, D. R.; Lemm, J. A.; Wang, C.; Knipe, J. O.; Chien, C.; Colonno, R. J.; Grasela, D. M.; Meanwell, N. A.; Hamann, L. G. *Nature* **2010**, *465*, 96.

112. (a) Lee, C. *Drug Des. Dev. Ther.* **2013**, *7*, 1223. (b) Suk-Fong Lok, A. *Clin. Liver Dis.* **2013**, *17*, 111.

113. Hezode, C.; Hirschfield, G. M.; Ghesquiere, W.; Sievert, W.; Rodriguez-Torres, M.; Shafran, S. D.; Thuluvath, P. J.; Tatum, H. A.; Waked, I.; Esmat, G. E.; Lawitz, E.; Rustgi, V. K.; Pol, S.; Weis, N.; Pockros, P.; Bourliere, M.; Serfaty, L.; Vierling, J. M.; Fried, M. W.; Weiland, O.; Brunetto, M. R.; Everson, G. T.; Zeuzem, S.; Kwo, P. Y.; Sulkowski, M. S.; Brau, N.; Wind-Rotolo, M.; Liu, Z. H.; Hughes, E. A.; Schnittman, S. M.; Yin, P. D. *Hepatology* **2012**, *56*, 553A.

Le Ledipasvir (Figure 33) est un inhibiteur de NS5A développé par Gilead. Il a été testé en combinaison avec l'inhibiteur de protéase GS-9451, le PEG-IFN et la RBV et a montré des RVS12 de 82% après un traitement de 6 semaines chez des patients de génotype 1 et 100% après un traitement de 12 semaines.[114] Les effets secondaires les plus fréquents sont l'anémie, l'augmentation de la coagulation, les maux de tête, la dépression et l'hématurie.

Le ABT-267[115] (Figure 33) est un inhibiteur de NS5A développé par Abbott. Il a été utilisé en combinaison avec l'inhibiteur de protéase ABT-450, l'inhibiteur de polymérase ABT-333 et la RBV et a montré des RVS4 de 96-99% chez les patients naïfs au traitement et 93-96% chez les patients auparavant résistants au traitement.[116] Les effets secondaires les plus fréquents sont les maux de tête, les nausées et la fatigue.

D'autres inhibiteurs de NS5A sont actuellement en phase II des développements cliniques comme le MK-8742[117] (Figure 34) développé par Merck, le ACH-3102[118] développé par Achillion et le PPI-668[105,119] développé par Presidio.

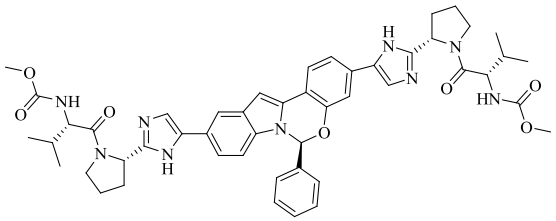


Figure 34 : MK-8742

114. Thompson, A.; Shiffman, M.; Pianko, S.; Kanwar, B.; McHutchison, J.; Muir, A. J.; Lee, S.; George, J. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, *28*, 173.

115. DeGoey, D. A.; Randolph, J. T.; Liu, D.; Pratt, J.; Hutchins, C.; Donner, P.; Krueger, A. C.; Matulenko, M.; Patel, S.; Motter, C. E.; Nelson, L.; Keddy, R.; Tufano, M.; Caspi, D. D.; Krishnan, P.; Mistry, N.; Koev, G.; Reisch, T. J.; Mondal, R.; Pilot-Matias, T.; Gao, Y.; Beno, D. W. A.; Maring, C. J.; Molla, A.; Dumas, E.; Campbell, A.; Williams, L.; Collins, C.; Wagner, R.; Kati, W. M. *J. Med. Chem.* **2014**, *Article ASAP*.

116. Kowdley, K. V.; Lawitz, E.; Poordad, F.; Cohen, D. E.; Nelson, D.; Zeuzem, S.; Everson, G. T.; Kwo, P.; Foster, G. R.; Sulkowski, M.; Xie, W.; Larsen, L.; Khatri, A.; Podsadecki, T.; Bernstein, B. *J. Hepatol.* **2013**, *58*, S2.

117. (a) Coburn, C. A.; Meinke, P. T.; Chang, W.; Fandozzi, C. M.; Graham, D. J.; Hu, B.; Huang, Q.; Kargman, S.; Kozlowski, J.; Liu, R.; McCauley, J. A.; Nomeir, A. A.; Soll, R. M.; Vacca, J. P.; Wang, D. H.; Wu, H.; Zhong, B.; Olsen, D. B.; Ludmerer, S. W. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 1930. (b) Lahser, F.; Liu, R.; Bystol, K.; Xia, E.; Raubertas, R.; Asante-Appiah, E.; Howe, A. Y. *Hepatology* **2012**, *56*, 236A.

118. (a) Muir, A.; Hill, J.; Lawitz, E.; Marbury, T.; Robarge, L.; Robison, H.; Hui, J.; Huang, M.; Agarwal, A.; Perelson, A.; Deshpande, M.; Kocinsky, H. *J. Hepatol.* **2013**, *58*, S360. (b) Yang, G.; Wiles, J.; Patel, D.; Zhao, Y.; Fabrycki, J.; Weinheimer, S.; Marlor, C.; Rivera, J.; Wang, Q.; Gadhachanda, V.; Hashimoto, A.; Chen, D.; Pais, G.; Wang, X.; Deshpande, M.; Stauber, K.; Huang, M.; Phadke, A. *J. Hepatol.* **2012**, *56*, S330.

119. Lalezari, J. P.; Farrell, G. C.; Shah, P. S.; Schwab, C.; Walsh, D.; Vig, P.; Brown, N. A.; Ruby, E.; Halfon, S.; Colonno, R.; Li, L. P.; Johnston, B.; Wargin, W.; Gane, E. J. *Hepatology* **2012**, *56*, 1065A.

III. Travaux antérieurs du laboratoire

Le laboratoire s'est intéressé à la synthèse de *C*-ribosyl-1,2,3-triazoles en combinant la réaction d'alcynylation médiée à l'indium sur un ribose et la cycloaddition 1,3-dipolaire (1,3-RCD) (Figure 35). Cette approche avait déjà été décrite dans la littérature mais sans contrôle absolu de la sélectivité de ces réactions.[120]

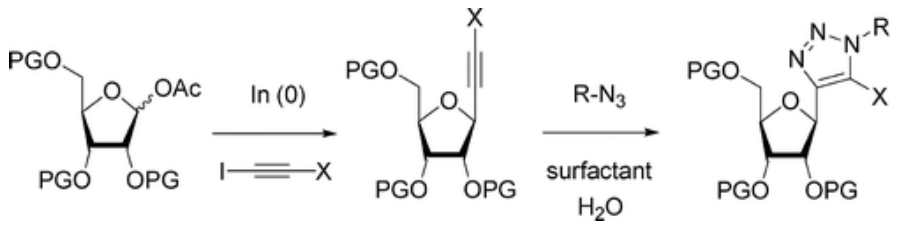


Figure 35 : Synthèse d'analogues de la Ribavirine par alcynylation à l'indium puis cycloaddition de Huisgen

III.1. Méthodologie de l'alcynylation

Ces dernières années, le laboratoire s'est intéressé à la synthèse de *C*-glycosides par création de liaison carbone-carbone au niveau de la position anomérique de sucres. La réaction d'alcynylation de dérivés carbonylés médiée à l'indium a été développée au laboratoire[121] et a ensuite été appliquée dans un premier temps à la réaction de type Ferrier sur les glycals[122] (Figure 36).

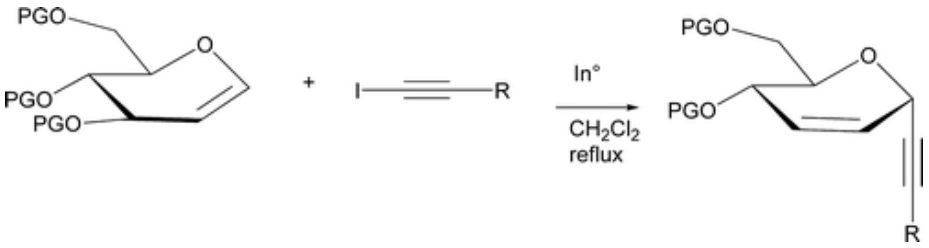


Figure 36 : Alcynylation de type Ferrier médiée à l'indium

120. (a) Lopez Herrera, F. J.; Pino Gonzalez, M. S.; Pabon, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, *12*, 2401. (b) Buchanan, J. G.; Edgar, A. R.; Power, M. J.; Williams, G. C. *Carbohydr. Res.* **1977**, *55*, 225. (c) De Las Heras, F. G.; Tam, S. Y. K.; Klein, R. S.; Fox, J. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 84.

121. (a) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Seghrouchni, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5255. (b) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Seghrouchni, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 819.

122. Lubin-Germain, N.; Hallonet, A.; Huguenot, F.; Palmier, S.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2007,** *9*, 3679.

Cette réaction entre un glycal et un iodoalcyne a été réalisée en utilisant les conditions de Barbier.[123] Ces conditions permettent d'obtenir des *C*-glycosides 2,3-insaturés avec une bonne sélectivité ($\alpha/\beta > 70:30$).

Dans le cas d'alcynes terminaux, les conditions réactionnelles sont différentes et nécessitent l'utilisation d'une base en plus d'une catalyse par un métal de transition. Les conditions mises au point par Carreira *et al.*[124] pour l'addition de nitrones et d'alcynes terminaux (10%mol $Zn(OTf)_2$ et 25%mol iPr_2NEt) ont été adaptées par Sakai *et al.*[125] pour l'addition d'aldéhydes ou de *N,O*-acétals et d'alcynes terminaux en présence d'indium et de triéthylamine (Figure 37). Ils ont ainsi montré la nécessité d'un atome d'iode sur l'alcyne car après quatre jours à reflux dans le toluène, aucun *C*-pseudoglucal n'a été formé.

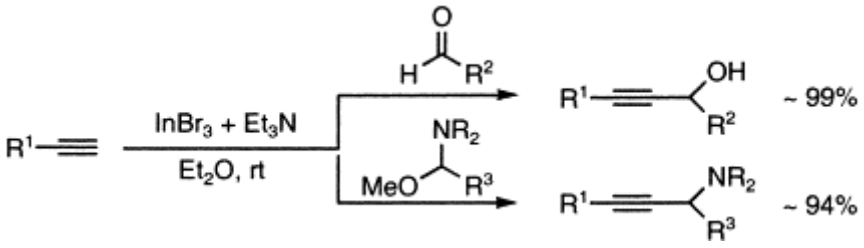


Figure 37 : Addition d'alcynes terminaux sur des aldéhydes ou des N,O-acétals en présence d'indium (Sakai *et al.*)

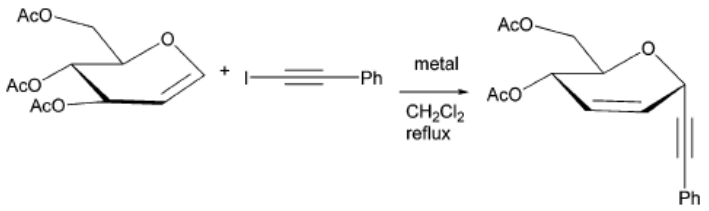
Cette réaction d'alcynylation est effectuée dans des solvants chlorés comme le dichlorométhane ou le dichloroéthane,[121] contrairement aux conditions usuelles de Barbier dans des solvants aqueux pour les réactions médiées à l'indium. Plusieurs métaux différents ont été utilisés comme catalyseurs (Tableau 2) et In^0 a finalement été retenu comme le meilleur compromis car il permet d'obtenir de meilleurs rendements avec une meilleure sélectivité bien que les temps de réaction soient allongés. Dans chaque cas, c'est l'anomère α qui a été obtenu majoritairement ; cette sélectivité a été établie par RMN en relation avec la règle empirique établie par Isobe.[126] Celle-ci peut être expliquée par les effets électroniques de l'intermédiaire de type oxocarbénium impliqué dans la transformation.

123. Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899,** *128*, 110.

124. Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245.

125. Sakai, N.; Hirasawa, M.; Konakahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2003,** *44*, 4171.

126. (a) Isobe, M.; Phoosaha, W.; Saeeng, R.; Kira, K.; Yenjai, C. *Org. Lett.* **2003,** *5*, 4883. (b) Tanaka, S.; Tsukiyama, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1993,** *34*, 5757. (c) Tanaka, S.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1994,** *50*, 5633.



Entrée	Métal	Temps de réaction	Rendement (%)	Sélectivité α/β
1	In^0	4 h	79	90/10
2	InBr	30 min	57	82/18
3	InBr[b]	2h	50	70/30
4	InCl	4h	24	90/10
5	$InCl_2$	4h	77	83/17
6	Mn^0	42h	Traces	-
7	Zn^0	4 jours	30	88/12
8[a]	In^0/Mn^0	7h	46	84/16
9[a]	In^0/Zn^0	5h	35	83/17

Tableau 2 : Alcynylation du tri-*O*-acétyl-D-glucal avec l'iodophénylacétylène ([a] 10mol% d'In^0 pour 2.4 eq de métal ; [b] Température ambiante)

Le mécanisme de cette réaction d'alcynylation serait similaire à celui donné par Minehan *et al.*[127] dans les conditions de Grignard, étant donné que la sélectivité ne dépend pas de la nature du sucre protégé mis en jeu (Figure 38).

Dans la continuité de ces travaux, le laboratoire s'est intéressé à une *C*-glycosylation directe par une alcynylation médiée à l'indium sur la position anomérique d'un sucre[128] (Figure 39).

En utilisant les mêmes conditions mises au point précédemment mais en utilisant cette fois un sucre activé par un groupement acétate en position anomérique, une C-glycosylation directe a pu être réalisée avec une bonne stéréosélectivité (α très majoritaire) et un bon rendement.

127. Price, S.; Edwards, S.; Wu, T.; Minehan, T. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5197.

128. Lubin-Germain, N.; Baltaze, J.-P.; Coste, A.; Hallonet, A.; Lauréano, H.; Legrave, G.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2008,** *10*, 725.

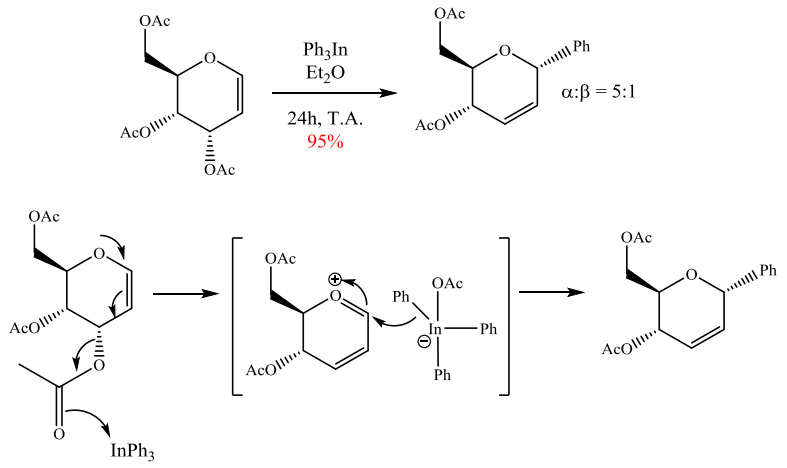


Figure 38 : Mécanisme de l'addition d'un triphénylindium sur un glycal d'après Minehan *et al.*

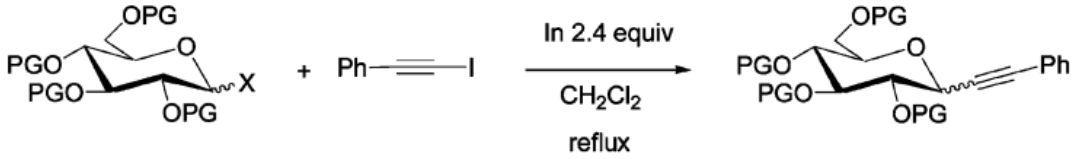


Figure 39 : *C*-glycosylation directe en position anomérique d'un sucre par une alcynylation médiée à l'indium

Cependant la présence d'un groupement acétate en position 2 du sucre ne donne pas le produit escompté (Figure 40) car l'addition de l'espèce acétylénure d'indium se fait alors sur l'acétoxonium intermédiaire, résultant de la participation du groupement acétate, pour donner un acétal cyclique.

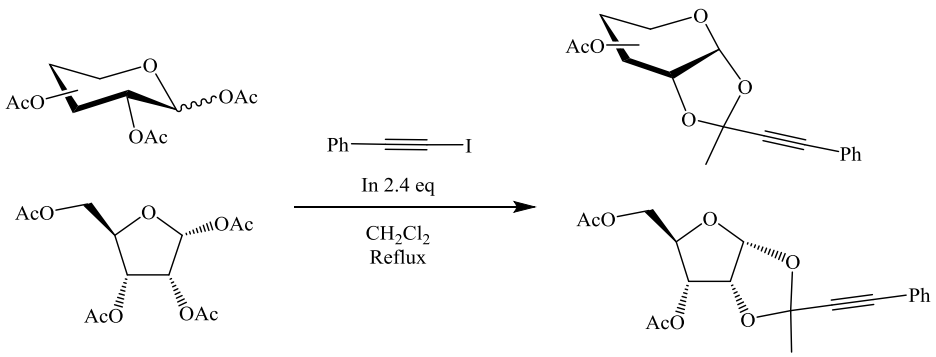


Figure 40 : Alcynylation en présence d'un groupement participant en position 2

Pour les sucres comportant un oxygène en position 2, des groupes protecteurs non participants comme un isopropylidène ou un benzyle sont requis dans cette *C*-glycosylation.

Lorsque cette réaction est effectuée sur des sucres de type furanose, c'est l'anomère β qui est alors majoritaire.

III.2. Méthodologie de la cycloaddition 1,3-dipolaire

Pendant plusieurs décennies, les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (1,3-RCD) ont été très populaires, particulièrement la cycloaddition de Huisgen impliquant un alcyne et un azoture. Cependant, cette réaction requière un chauffage et conduit à un mélange de régioisomères disubstitués 1,4 et 1,5 (Figure 41).

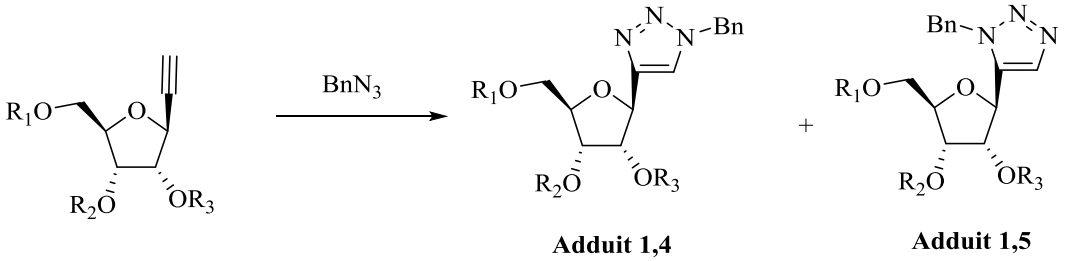


Figure 41 : Cycloaddition 1,3-dipolaire sur des sucres possédant un alcyne monosubstitué

Récemment, le manque de sélectivité a été résolu par l'utilisation de sels de cuivre(I)[129] et de ruthénium.[130] La catalyse au cuivre dirige la formation d'un unique régioisomère, l'adduit 1,4, tandis que la catalyse au ruthénium conduit à la formation de l'adduit 1,5. Cette réaction très utile est devenue une référence en chimie click.[131] La réaction de cycloaddition de Huisgen a été décrite en utilisant diverses conditions comme une activation par micro-ondes[132] ou des solvants aqueux avec des sels de cuivre(I) et cuivre(II) ou du cuivre(0) ou encore dans une synthèse *one-pot* suivant la formation de l'azoture.[133]

129. (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002,** *41*, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002,** *67*, 3057.

130. (a) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005,** *127*, 15998. (b) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130*, 8923. (c) Majireck, M. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006,** *71*, 8680.

131. (a) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006,** *2006*, 51. (b) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001,** *40*, 2004.

132. Pérez-Balderas, F.; Ortega-Muñoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernández-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asín, J. A.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2003,** *5*, 1951.

133. (a) Chittaboina, S.; Xie, F.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005,** *46*, 2331. (b) Feldman, A. K.; Colasson, B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004,** *6*, 3897.

D'un point de vue structurel, les triazoles constituent un groupement attractif en chimie médicinale car ils sont stables en conditions acides, basiques et oxydantes. Etant aromatiques, ils ont la capacité d'interagir par π-staking et par liaisons hydrogènes. De plus, ils sont isostères de liaisons peptidiques, ce qui les rend d'autant plus intéressants pour la chimie médicinale (Figure 42).

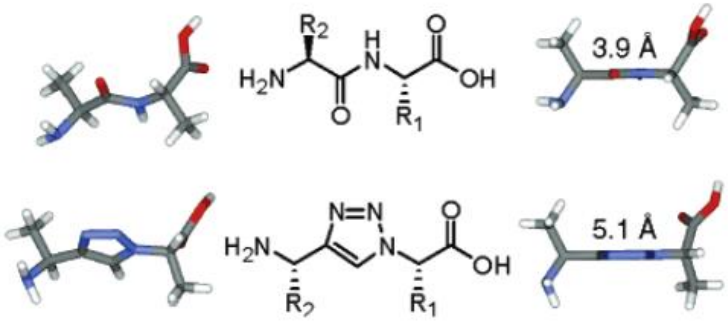


Figure 42 : Similarités topologiques entre les amides et les 1,2,3-triazoles[134]

Pour obtenir les *C*-nucléosides désirés (Figure 43), il est nécessaire de travailler avec des alcynes disubstitués. Ceux-ci n'ont que peu été décrits en ce qui concerne la réaction de 1,3-RCD.[135]

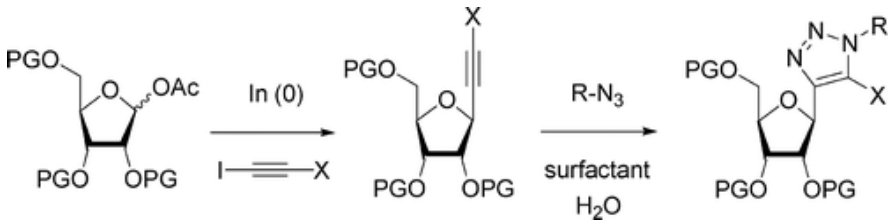


Figure 43 : Synthèse d'analogues de la Ribavirine par alcynylation à l'indium puis cycloaddition de Huisgen

Le problème de la régiosélectivité, menant habituellement à un mélange de régioisomères, a pu être partiellement traité grâce à la catalyse micellaire.[136] Celle-ci a en effet été décrite récemment concernant une 1,3-RCD avec des nitrones.[137] Plusieurs surfactants ont ainsi été testés dans cette réaction : SDS, DTAC, CTAB et OGH (Figure 44).

134. Bock, V. D.; Perciaccante, R.; Jansen, T. P.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 919.

135. Díez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 7558.

136. Lorello, G. R.; Legault, M. C. B.; Rakić, B.; Bisgaard, K.; Pezacki, J. P. *Bioorg. Chem.* **2008**, *36*, 105.

137. Chatterjee, A.; Maiti, D. K.; Bhattacharya, P. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3967.

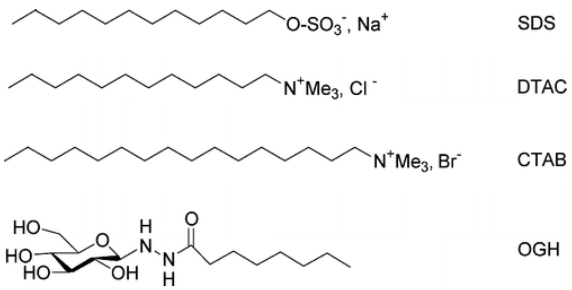


Figure 44 : Surfactants testés dans la 1,3-RCD

Le 3-(5-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)propiolate d'éthyle a donc été soumis à la 1,3-RCD en présence d'azoture de benzyle dans des conditions variées (Tableau 3) pour donner les 1,4,5-triazoles trisubstitués **A** et **B** (Figure 45). [138]

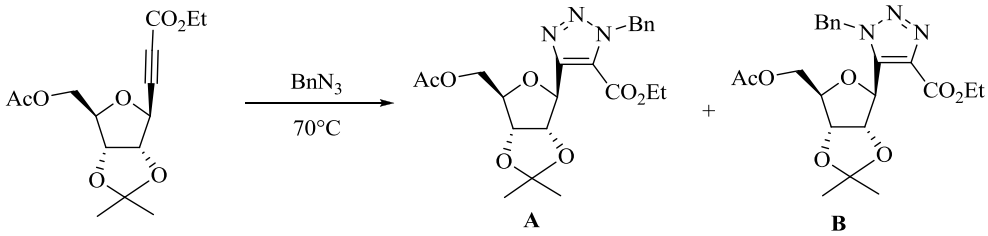


Figure 45: 1,3-RCD sur le 3-(5-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)propiolate d'éthyle

Les conditions classiques dans le toluène donnent un mélange équimolaire des deux isomères (Tableau 3, entrée 1). Bien qu'il ait été montré que cette cycloaddition impliquant des alcynes pouvait être amélioré dans des solvants aqueux,[139] la réaction de 1,3-RCD dans l'eau n'a conduit ici à la formation d'aucun produit (Tableau 3, entrée 2). La concentration de SDS à été optimisée (Tableau 3, entrées 3-8) à une valeur optimale de 1.5 mM (inférieure à la CMC qui est de 8.3 mM) ce qui a permis d'obtenir majoritairement l'isomère **B** avec un bon rendement. Au contraire, les surfactants cationiques et neutres DTAC et CTAB n'ont pas permis de promouvoir cette réaction (Tableau 3, entrées 10-11). L'utilisation du surfactant OGH (un

138. Aït Youcef, R.; Santos, M. D.; Roussel, S.; Baltaze, J.-P.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J. *J. Org. Chem.* **2009,** *74*, 4318.

139. (a) Li, Z.; Seo, T. S.; Ju, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3143. (b) Li, P.; Wang, L. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 23.

octylglycosylhydrazide préparé au laboratoire) a donné des résultats similaires au SDS avec un rendement légèrement inférieur (Tableau 3, entrée 9).

Entrée	Solvant	Additifs	Temps de réaction	Rendement (%)	Ratio A/B
1	Toluène	-	20 h	74	50/50
2	H_2O	-	3 jours	0	-
3	H_2O	SDS 1 mM	24 h	50	27/73
4	H_2O	SDS 2 mM	24 h	58	26/74
5	H_2O	SDS 4 mM	24 h	56	26/74
6	H_2O	SDS 8 mM	24h	46	26/74
7	H_2O	SDS 20 mM	24 h	0	-
8	H_2O	SDS 1.5 mM	3 jours	79	27/73
9	H_2O	OGH 1.5 mM	24 h	67	27/73
10	H_2O	DTAB 1.5 mM	24 h	Traces	26/74
11	H_2O	CTAB 1.5 mM	24 h	Traces	26/74

Tableau 3 : Essais de catalyse micellaire dans la 1,3-RCD

Cette stratégie a permis la synthèse de six *C*-nucléosides analogues de la Ribavirine (Figure 46).

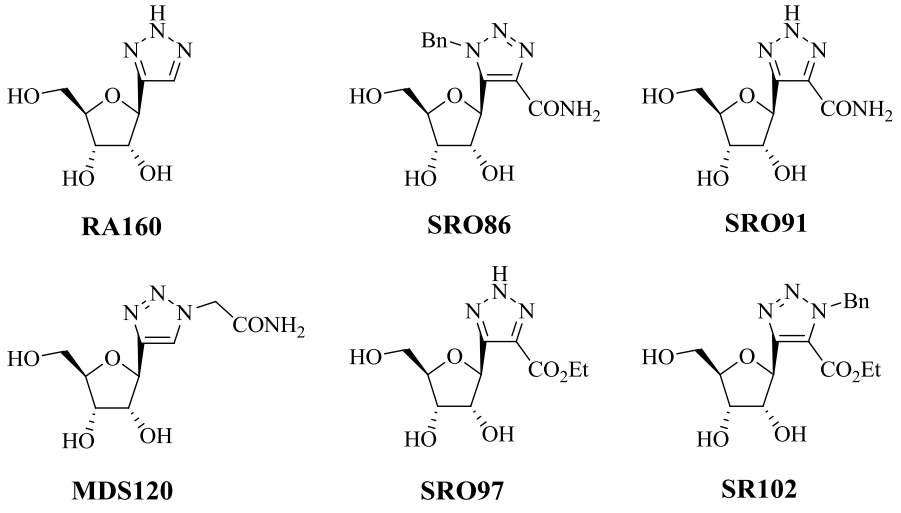


Figure 46 : Analogues carbonés de la Ribavirine synthétisés par le laboratoire

III.3. Synthèse et intérêt des *C*-nucléosides

Les *N*-nucléosides naturels et synthétiques sont sensibles à l'hydrolyse enzymatique et acide de la liaison nucléosidique. Au contraire, les *C*-nucléosides sont beaucoup plus stables grâce au remplacement de la liaison C-N par une liaison C-C non hydrolysable. Plusieurs *C*-nucléosides sont des composés naturels comme la pseudouridine et la Showdomycine (Figure 47).

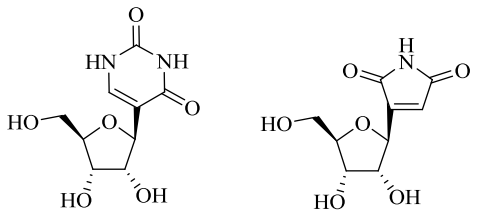


Figure 47 : *C*-nucléosides naturels

La pseudouridine est le plus abondant *C*-nucléoside présent dans la plupart des structures de l'ARN de transfert et de l'ARN ribosomique,[140] stabilisant ainsi les duplex d'ARN.[141] Les propriétés antibiotiques et cytotoxiques de la Showdomycine[142] sont connues depuis longtemps mais c'est seulement en 1979 que son mécanisme d'action a été élucidé ; celui-ci implique l'inhibition du transport de nucléosides dans la cellule.[143]

Le remplacement de l'atome d'azote par un atome de carbone dans la liaison nucléosidique change souvent radicalement les propriétés de l'hétérocycle, notamment ses capacités de tautomérie et ses propriétés acido-basiques. Par exemple, le 9-déazaadénine-2'-*C*-méthylriboside (analogue carboné de l'agent anti-VHC 2'-*C*-méthyladénosine) a été synthétisé mais ne présente aucune activité thérapeutique.[144]

Certains *C*-nucléosides sont connus pour être des inhibiteurs d'enzymes nucléolytiques, comme la famille des Formycines (Figure 48). Ces composés sont des antibiotiques naturels qui possèdent des activités cytotoxiques et antiparasitaires. Ce sont des analogues de nucléosides à

140. (a) Cohn, W. E. *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 1488. (b) Cohn, W. E. *Biochim. Biophys. Acta* **1959**, *32*, 569.

141. (a) Davis, D. R. *Nucleic Acids Res.* **1995**, *23*, 5020. (b) Newby, M. I.; Greenbaum, N. L. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 12697. (c) Desaulniers, J.-P.; Chang, Y.-C.; Aduri, R.; Abeysirigunawardena, S. C.; SantaLucia, J.; Chow, C. S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3892.

142. (a) Matsuura, S.; Shiratori, O.; Katagiri, K. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 234. (b) Nishimura, H.; Shimaoka, N.; Tanaka, Y.; Komatsu, Y.; Kato, H.; Mayama, M. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 148. (c) Nakagawa, Y.; Kaño, H.; Tsukuda, Y.; Koyama, H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 4105.

143. Uehara, Y. I.; Fisher, J. M.; Rabinovitz, M. *Biochem. Pharmacol.* **1980**, *29*, 2199.

144. Butora, G.; Olsen, D. B.; Carroll, S. S.; McMasters, D. R.; Schmitt, C.; Leone, J. F.; Stahlhut, M.; Burlein, C.; MacCoss, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5219.

base purique et il a été montré que ce sont de puissants inhibiteurs de la purine nucléoside phosphorylase (PNP) et des nucléosidases.[145] Les Immucillines[146] (Figure 49), leurs analogues azotés, sont également des inhibiteurs de la PNP ainsi que de puissants cytostatiques.

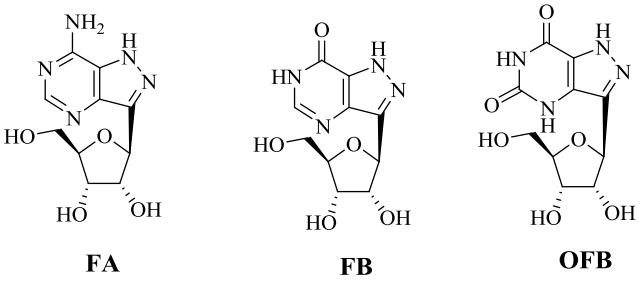


Figure 48 : Structure des Formycines A, B et OFB

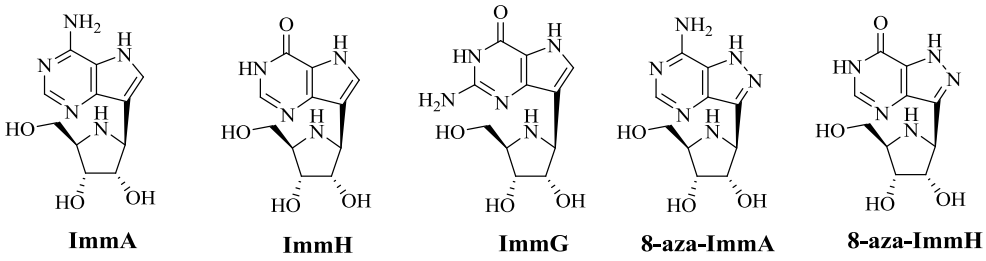


Figure 49 : Structure des Immucillines ImmA, ImmH, ImmG, 8-aza-ImmA et 8-aza-ImmH

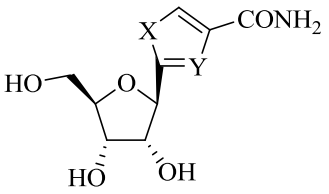
De nombreux *C*-nucléosides de type arylcarboxamide peuvent inhiber des oxydoréductases, comme le Tiazofurine et le Sélénazofurine (voir Introduction, I.4) qui inhibent l'IMPDH,[147] de

145. Bzowska, A. In *Modified Nucleosides*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2008**, 473.

146. (a) Miles, R. W.; Tyler, P. C.; Furneaux, R. H.; Bagdassarian, C. K.; Schramm, V. L. *Biochemistry* **1998**, *37*, 8615. (b) Kicska, G. A.; Long, L.; Hörig, H.; Fairchild, C.; Tyler, P. C.; Furneaux, R. H.; Schramm, V. L.; Kaufman, H. L. *Proc. Natl Acad. Sci.* **2001**, *98*, 4593. (c) Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Hanson, J. C.; Kicska, G. A.; Sauve, A. A.; Schramm, V. L.; Tyler, P. C. *J. Med. Chem.* **2002**, *46*, 155.

147. (a) Fridland, A. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 532. (b) Zatorski, A.; Watanabe, K. A.; Carr, S. F.; Goldstein, B. M.; Pankiewicz, K. W. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2422. (c) Pankiewicz, K. W. *Pharmacol. Ther.* **1997**, *76*, 89. (d) Chen, L. Q.; Pankiewicz, K. W. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2007**, *10*, 403.

même que leurs autres hétéro-analogues (oxazofurine, imidazofurine,[148] sélénophenfurine,[149] thiophenfurine et furanfurine[150]) (Figure 50).



Tiazofurin	X=S, Y=N
Selenazofurin	X=Se, Y=N
Oxazofurin	X=O, Y=N
Thiophenfurin	X=S, Y=CH
Selenophenfurin	X=Se, Y=CH
Furanfurin	X=O, Y=CH
Imidazofurin	X=NH, Y=N

Figure 50 : *C*-nucléosides inhibiteurs de l'IMPDH

Différentes stratégies existent concernant la synthèse des *C*-nucléosides[151] : la construction de l'hétérocycle sur un sucre préformé, la construction d'un sucre sur un hétérocycle préformé, le couplage direct d'un sucre préformé avec un hétérocycle préformé et la modification d'un *C*-nucléoside existant.

III.3.a Construction de l'hétérocycle

Afin d'initier la construction d'un hétérocycle en position anomérique d'un sucre, on peut installer un groupement nitrile qui sera ensuite transformé. Par exemple, Baldwin *et al.*[152] transforment le nitrile en acide puis en chloroéthanone avant d'être couplé à différents thiones (Figure 51).

148. Franchetti, P.; Marchetti, S.; Cappellacci, L.; Yalowitz, J. A.; Jayaram, H. N.; Goldstein, B. M.; Grifantini, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 67.

149. Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Sheikha, G. A.; Jayaram, H. N.; Gurudutt, V. V.; Sint, T.; Schneider, B. P.; Jones, W. D.; Goldstein, B. M.; Perra, G.; De Montis, A.; Loi, A. G.; La Colla, P.; Grifantini, M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1731.

150. Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Grifantini, M.; Barzi, A.; Nocentini, G.; Yang, H.; O'Connor, A.; Jayaram, H. N.; Carrell, C.; Goldstein, B. M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3829.

151. Štambaský, J. ; Michal, H.; Kočovský, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6729.

152. Adamo, M. F. A.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Day, A. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 841.

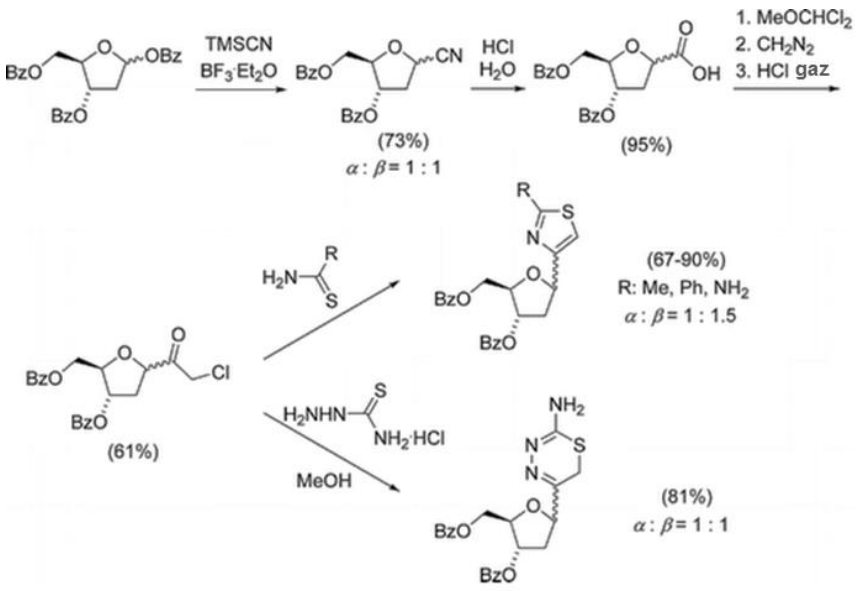


Figure 51 : Transformation d'un nitrile en hétérocycle par Badwin *et al.*

Ils obtiennent ainsi des hétérocycles à cinq ou six chaînons mais les *C*-nucléosides formés, bien qu'ayant de bons rendements, sont sous forme d'un mélange d'anomères résultant de l'absence de sélectivité lors de l'insertion du groupement nitrile. Ils décrivent également une autre stratégie à partir du nitrile qui est installé de manière partiellement sélective puis modifié en ester hydroxamique puis en alkynone avant d'être couplé avec une amidine[153] (Figure 52). Malheureusement, l'étape de couplage entraîne une épimérisation et la perte de la sélectivité.

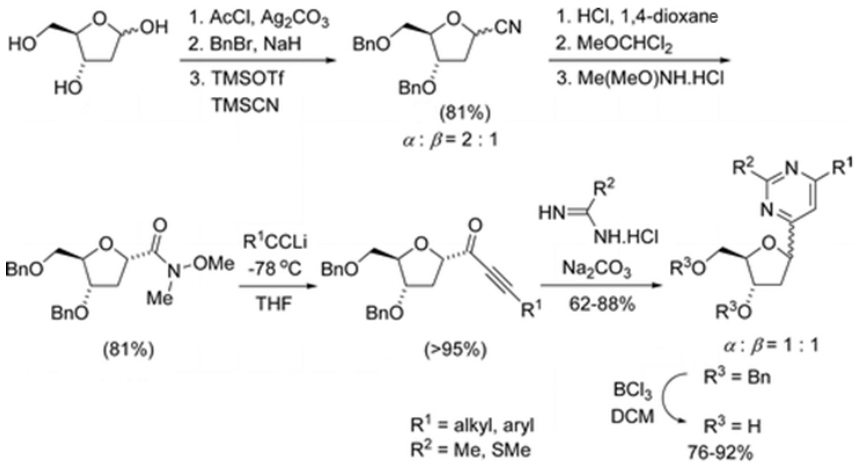


Figure 52 : Transformation d'un nitrile en hétérocycle par Badwin *et al.*

153. Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Spencer, K. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 575.

Veronese *et al.*[154] ont effectué la synthèse de pyrimidines et de pyrazoles en partant du 1-cyano-β-D-ribofuranose protégé. Celui-ci a été soumis à une réaction de Reformatsky pour conduire au β-iminoester, lui-même hydrolysé puis traité en présence de cyanoformate de méthyle pour donner le diester correspondant qui est alors couplé avec les amidines appropriées (Figure 53). Cette fois, il n'y a aucune perte de sélectivité au cours de la synthèse.

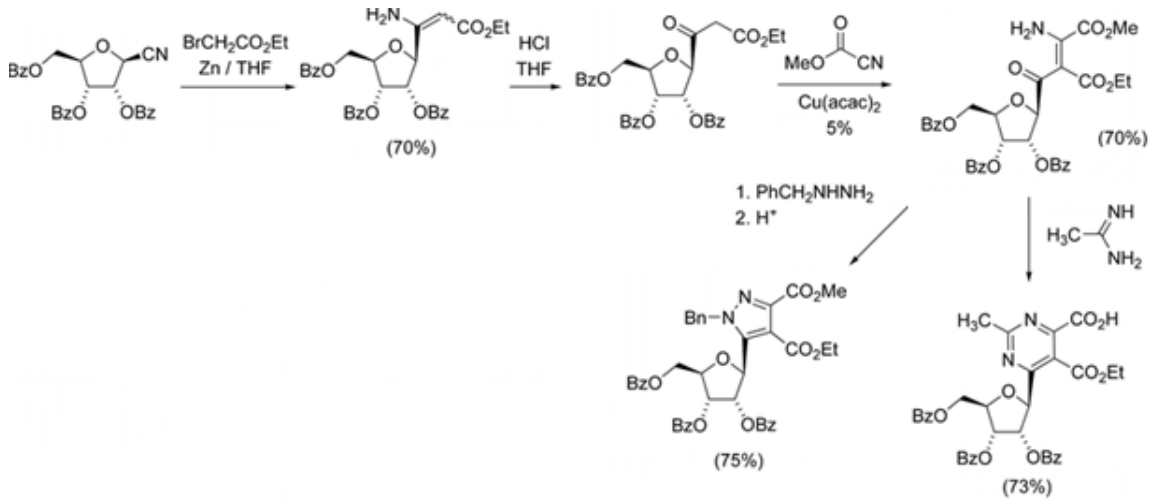


Figure 53 : Transformation d'un nitrile en hétérocycle par Veronese *et al.*

Al-Masoudi *et al.*[155] ont décrit une procédure impliquant une réaction de cycloaddition en présence de différents chlorures d'hydrazonyle pour former des 1,2,4-triazoles (Figure 54) avec de bons rendements lorsque du triflate d'ytterbium est utilisé.

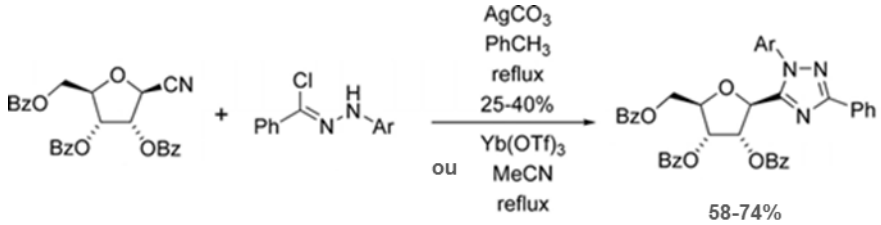


Figure 54 : Transformation d'un nitrile en hétérocycle par Al-Masoudi *et al.*

154. Veronese, A. C.; Morelli, C. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3853.

155. Al-Masoudi, N. A.; Al-Soud, Y. A.; Ali, I. A. I. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2006**, *26*, 37.

D'autres stratégies ont également été développées à partir d'acides en position anomérique comme pour la formation de cycles de type benzimidazole décrite par Benhida *et al*.[156] En effet, la condensation d'une aryldiamine sur l'acide en présence du réactif de Mukaiyama permet d'obtenir les amides correspondants qui cyclisent en conditions acides (Figure 55).

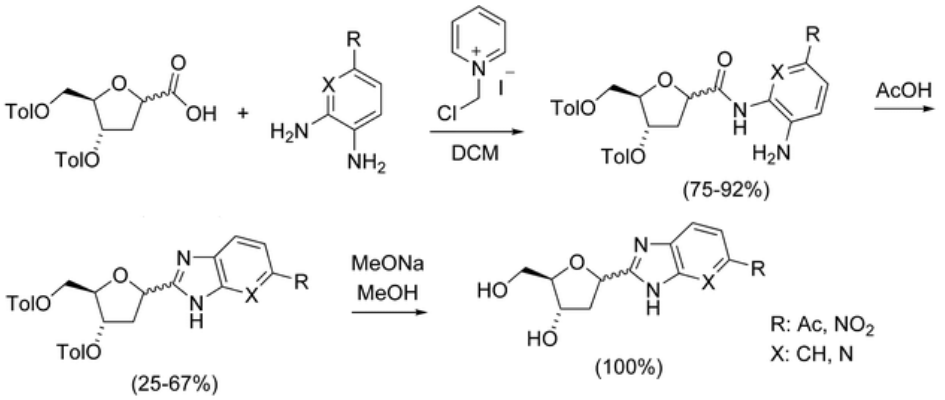


Figure 55 : Transformation d'un acide en hétérocycle par Benhida *et al.*

On peut également citer la synthèse de didésoxy-*C*-nucléosides décrite par Jung *et al*.[157] à partir de l'anomère β de l'acide 5-benzoyl-2,3-didésoxy-D-ribofuranosyl-1-carboxylique obtenu en sept étapes depuis la glucosamine. Cette stratégie permet de synthétiser la didésoxyshowdomycine et la didésoxyformycine B (Figure 56).

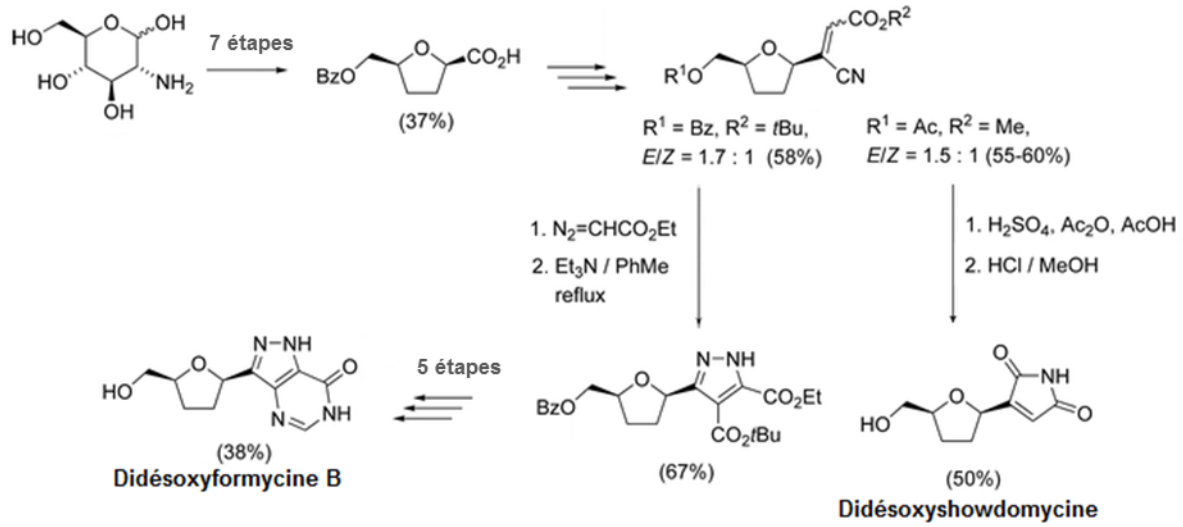


Figure 56 : Transformation d'un acide en hétérocycle par Jung *et al.*

156. Jazouli, M.; Guianvarc'h, D.; Soufiaoui, M.; Bougrin, K.; Vierling, P.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5807.

157. Jung, M. E.; Trifunovich, I. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2921.

Plus récemment, Gold *et al.*[158] ont décrit une procédure impliquant un couplage de Stille catalysé au palladium sur un chlorure d'acyle en position anomérique en présence de 2-triméthylstannyl aniline (Figure 57).

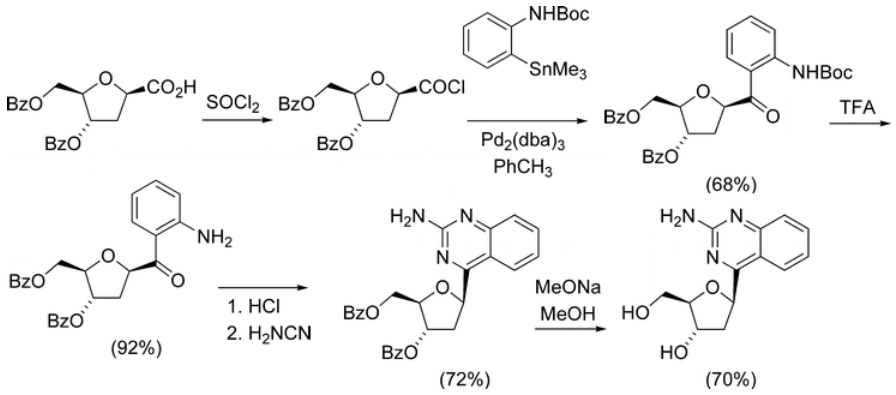


Figure 57 : Transformation d'un acide en hétérocycle par Gold *et al.*

Une autre stratégie importante pour la formation d'hétérocycle en position anomérique d'un sucre englobe les réactions de Wittig. Par exemple, la synthèse de la Showdomycine peut être effectuée selon cette méthode[159] (Figure 58).

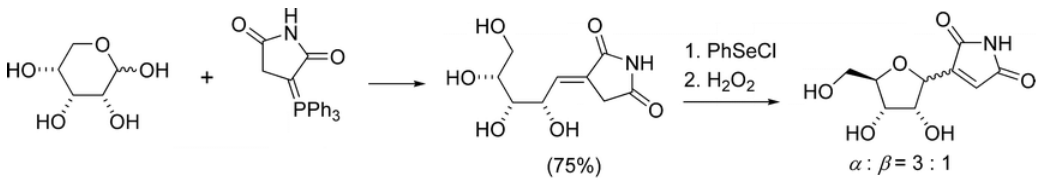


Figure 58 : Synthèse de la Showdomycine *via* une réaction de Wittig

On peut aussi noter que la synthèse classique de la 9-déazaadénosine[160] passe par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour introduire la fonctionnalisation au niveau anomérique sous la forme d'une énamine (Figure 59).

Les réactions de Wittig ont également été utilisées par Townsend *et al.*[161] pour construire des quinolines polyhalogénées comme potentiels agents antiviraux. L'ylure de phosphore formé *in*

158. Li, J.-S.; Gold, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8764.

159. Barrett, A. G. M.; Broughton, H. B.; Attwood, S. V.; Gunatilaka, A. A. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 495.

160. Lim, M.-I.; Klein, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 25.

161. Chen, J. J.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4170.

situ est directement couplé avec le riboside pour finalement conduire aux *C*-nucléosides désirés (Figure 60).

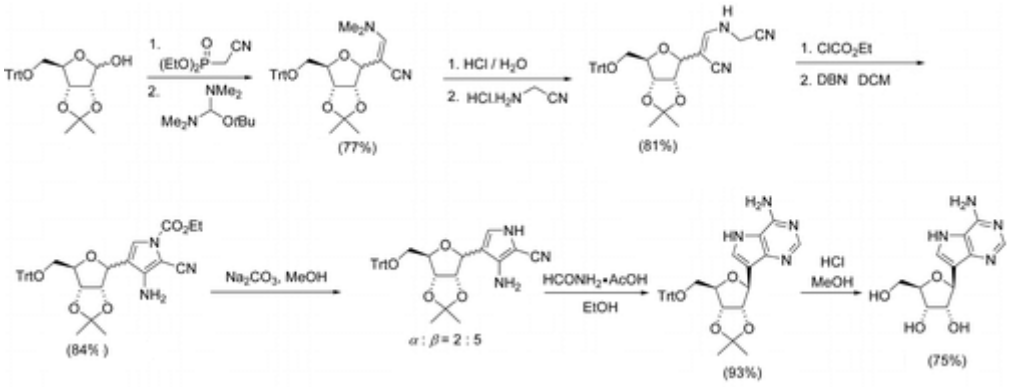


Figure 59 : Synthèse de la 9-déazaadénosine *via* une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

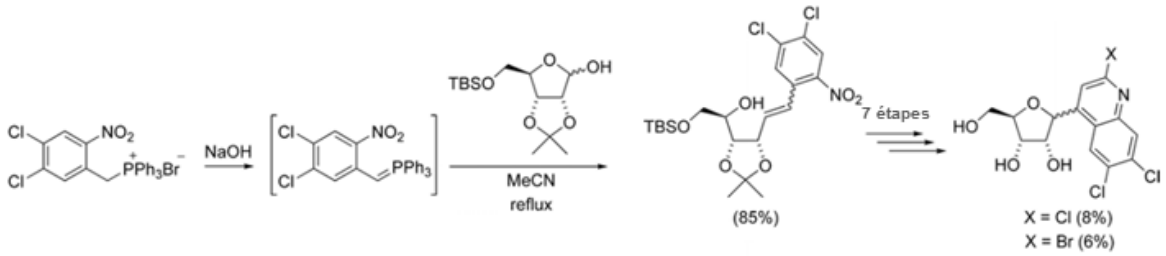


Figure 60 : Synthèse de quinolines *via* une réaction de Wittig

Les réactions de cycloaddition constituent une importante stratégie pour la construction des hétérocycles. Les premières tentatives font état d'une réaction de Diels-Alder pour la synthèse totale de la Showdomycine en 1984.[162] La même année, Kozikowski *et al.* ont utilisé une 1,3-RCD pour synthétiser des nucléosides comportant un cycle isoxazoline au lieu d'un ribose[163] puis quelque temps après, ils ont décrit la première synthèse de *C*-nucléosides *via* une 1,3-RCD.[164] Celle-ci fait intervenir un nitrile oxyde et un allylbenzène pour conduire à la formation d'une isoxazoline qui sera réduite en présence de Nickel de Raney avant de cycliser pour donner le *C*-nucléoside attendu (Figure 61).

162. Ohno, M.; Ito, Y.; Arita, M.; Shibata, T.; Adachi, K.; Sawai, H. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 145.

163. Kozikowski, A. P.; Ghosh, A. K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2762.

164. Kozikowski, A. P.; Cheng, X.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 680.

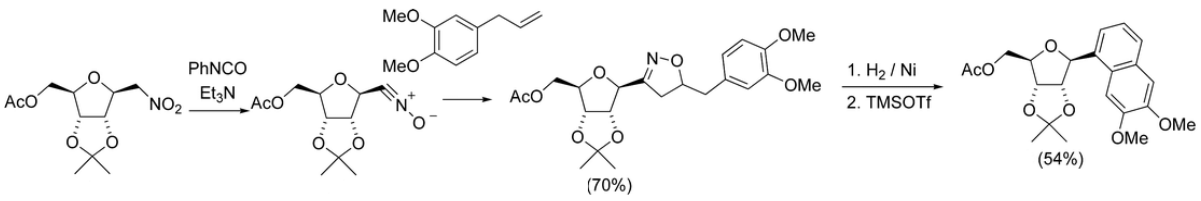


Figure 61 : 1,3-RCD selon Kozikowski *et al.*

D'autres procédures utilisent plutôt un groupement éthynyle lié au centre anomérique. Par exemple, Wamhoff *et al.*[165] décrivent la synthèse de pyridazine et de triazole-*C*-nucléosides. La formation de la triple liaison peut être réalisée avec différents degrés de stéréosélectivité mais l'anomère α y est toujours majoritaire. Les premiers sont obtenus *via* une réaction de Diels-Alder tandis que les seconds sont obtenus *via* une 1,3-RCD en présence d'un azoture (Figure 62).

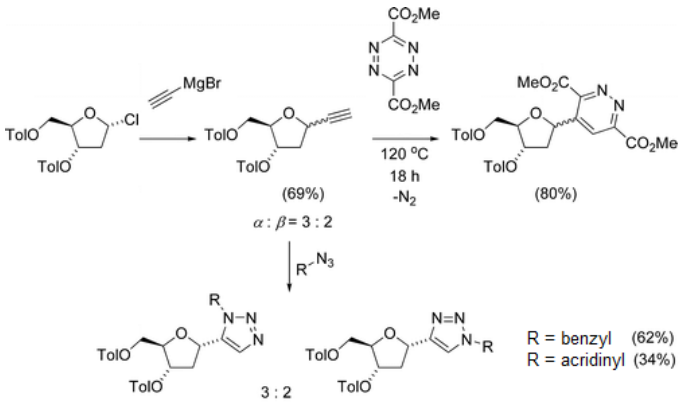


Figure 62 : Formations de pyridazines et triazoles *via* des réactions de cycloadditions

Dubreuil *et al.*[166] ont également synthétisé des pyridazines substituées avec des rendements moyens à partir d'un alcyne installé avec une anomérie β (Figure 63).

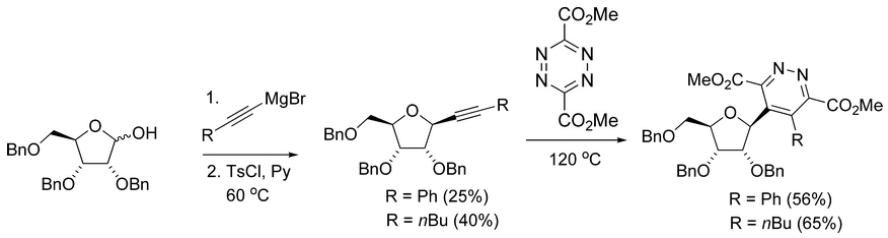


Figure 63 : Formation de pyridazines *via* une réaction de cycloaddition

165. Wamhoff, H.; Warnecke, H. *ARKIVOC* **2001**, 95.

166. Joshi, U.; Josse, S.; Pipelier, M.; Chevallier, F.; Pradère, J.-P.; Hazard, R.; Legoupy, S.; Huet, F.; Dubreuil, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1031.

Kaliappan *et al.*[167] ont décrit une procédure très efficace pour la synthèse de α-*C*-arylnucléosides combinant une réaction de métathèse croisée en présence d'un catalyseur de Grubbs de seconde génération suivie d'une cycloaddition de Diels-Alder (Figure 64). Ces réactions étant toutes deux effectuées dans le toluène à 80°C, la synthèse peut également se réaliser *one-pot.*

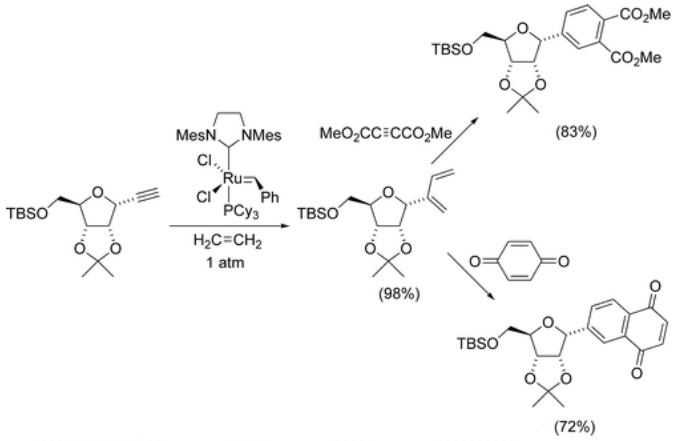


Figure 64 : Synthèse d'α-*C*-arylnucléosides *via* une méthathèse croisée et une cycloaddition de Diels-Alder

Des cyclotrimérisations dans lesquelles l'alcyne anomérique réagit avec des diynes en présence d'un catalyseur métallique conduisant à des *C*-nucléosides ont été décrites par Kotora *et al.*[168] (Figure 65).

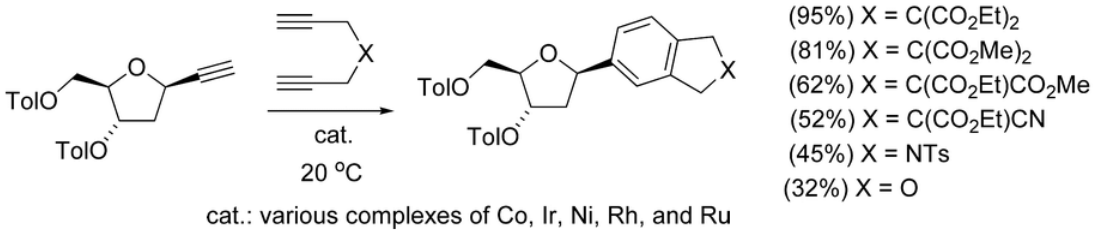


Figure 65 : Cyclotrimérisations conduisant à des *C*-arylnucléosides

167. Kaliappan, K. P.; Subrahmanyam, A. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1121.

168. Novák, P.; Pohl, R.; Kotora, M.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2051.

III.3.b Construction du sucre

Ces stratégies ne sont pas très répandues car elles requièrent la construction des quatre centres stéréogéniques de la partie sucre.

Il est ainsi plus facile de synthétiser des *C*-nucléosides avec un sucre en partie désoxygéné comme par exemple un 2',3'-didésoxy-*C*-nucléoside[169] obtenu à partir d'un alcool insaturé soumis à une époxydation puis une ouverture de cycle qui permet la cyclisation finale (Figure 66). L'inconvénient de cette synthèse est qu'elle n'est pas sélective et que les rendements sont faibles.

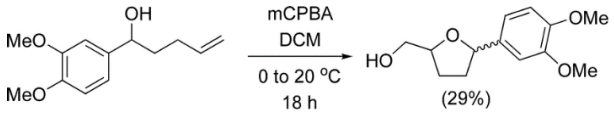


Figure 66 : Synthèse d'un glycoside à partir d'un alcool insaturé *via* une époxydation

Cependant, une synthèse sélective de tétrahydrofuranes a été décrite par Carreño *et al.*[170] à partir de l'anhydride succinique avec un rendement de 25% sur cinq étapes.

La route classique pour construire un sucre sur un hétérocycle a été décrite par Townsend *et al.*[171] à partir d'un aldéhyde hétérocyclique soumis à une oléfination de Wittig. Cette méthode permet d'obtenir un *C*-nucléoside avec une stéréosélectivité totalement contrôlée et un rendement de 17% sur quatre étapes (Figure 67).

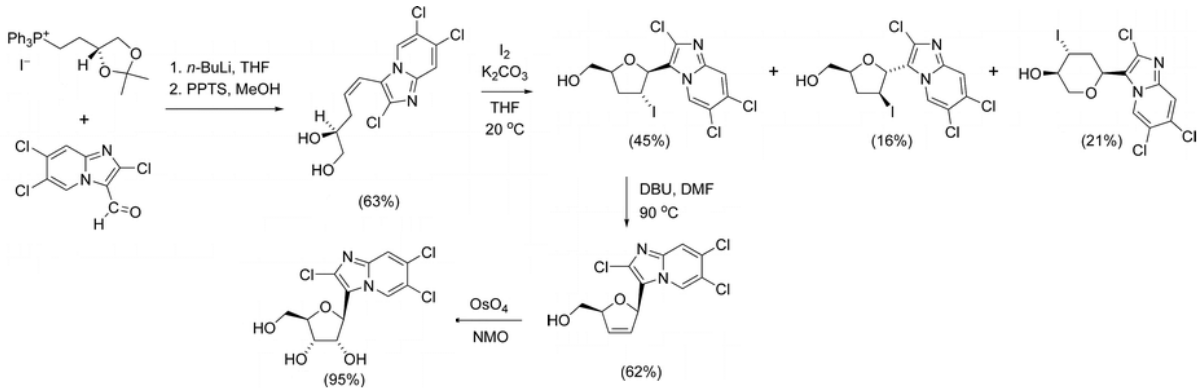


Figure 67 : Construction d'un sucre *via* une oléfination de Wittig

169. Wood, L. M.; Whittaker, M.; Timmis, D. J.; Thompson, T. M.; Saroglou, L.; Miller, A.; Davidson, A. H.; Christodoulou, M. S.; Cackett, K. S.; Bowles, S. A.; Bebbington, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1499.

170. Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779.

171. Gudmundsson, K. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 984.

Les 2'-désoxy-*C*-nucléosides peuvent également être synthétisés selon cette méthode en utilisant la chimie des carbènes. Les premières tentatives ont été décrites par Calter *et al.*[172,173] qui ont réalisé une réaction d'aldolisation avec un arylaldéhyde suivie d'une cyclisation catalysée au ruthénium pour donner le cétoester attendu (Figure 68).

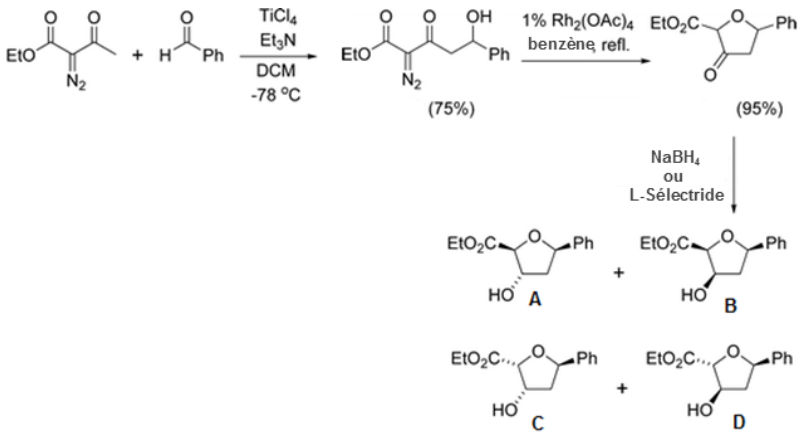


Figure 68 : Exemple de formation d'un 2-désoxy-*C*-riboside *via* la chimie des carbènes par Calter *et al.*

Cependant, une réduction sélective du cétoester a été décrite grâce à la combinaison de deux réductions successives et permet d'obtenir la configuration naturelle du 2-désoxy-β-ribofuranose avec une bonne diastéréosélectivité.[173] Il y a eu plusieurs autres tentatives d'utilisation de cette stratégie mais sans réels succès.[174]

Plus récemment, Fu *et al.*[175] ont utilisé la cycloaddition asymétrique catalysée au cuivre d'un diazoester sur une énone avec un excellent excès diastéréoisomérique (>90%) et un rendement de 66 % sur quatre étapes (Figure 69). Cependant, en pratique, cette stratégie est limitée par la disponibilité du ligand chiral (-)-bpy* utilisé lors de la catalyse au cuivre.

172. Calter, M. A.; Sugathapala, P. M.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3837.

173. Calter, M. A.; Zhu, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1415.

174. (a) Angle, S. R.; Neitzel, M. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8754. (b) Jones, K.; Toutounji, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2427.

175. Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1046.

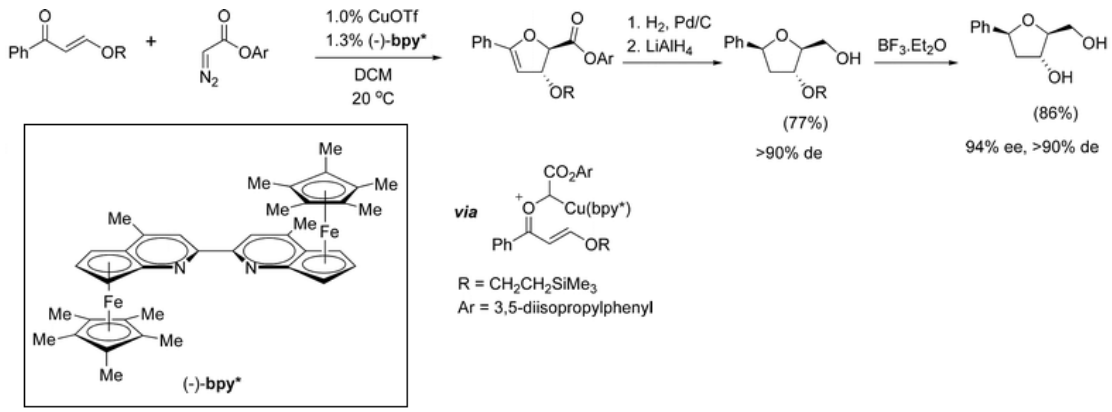


Figure 69 : Exemple de formation d'un 2-désoxy-*C*-riboside *via* la chimie des carbènes par Fu *et al.*

III.3.c Stratégie convergente par glycosylation

Cette stratégie est la plus utilisée pour la synthèse de squelettes de *C*-nucléosides.[176] Il y a six voies de synthèse possibles pour cette stratégie : l'addition nucléophile sur la fonction aldéhyde d'un sucre, l'ouverture d'époxydes, l'addition d'organométalliques sur des halogénures de glycosides, l'addition nucléophile sur des furanolactones, le couplage de Heck et les substitutions électrophiles médiées par des acides de Lewis.

Par exemple, la synthèse non-stéréosélective de la pseudouridine peut être réalisée par l'addition nucléophile d'un lithien sur la fonction aldéhyde du 2,3,5-tribenzylribofuranose (Figure 70).[177] La cyclisation se fait ensuite en conditions acides.

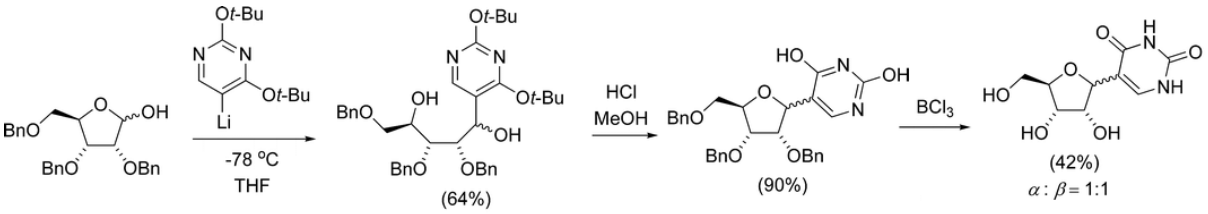


Figure 70 : Synthèse non-stéréosélective de la pseudouridine par addition nucléophile sur l'aldéhyde du sucre

176. Shaban, M. A. E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *70*, 163.

177. (a) Krohn, K.; Heins, H.; Wielckens, K. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 511. (b) Brown, D. M.; Ogden, R. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 723.

Da façon similaire, la synthèse d'un 2'-désoxy-*C*-nucléoside avec d'excellents excès diastéréoisomériques a été décrite avec une cyclisation réalisée cette fois dans les conditions de Mitsunobu.[178]

Plus récemment, une nouvelle approche a été décrite par Rothman[179] pour la synthèse d'oxazolone éthényl-*C*-nucléosides où un vinyle est inséré en position anomérique du sucre avant d'être engagé dans une réaction de métathèse croisée en présence du catalyseur de Grubbs-Hoveyda de première génération pour obtenir le 2'-désoxy-β-*C*-nucléoside correspondant avec un rendement de 15% sur 3 étapes (Figure 71).

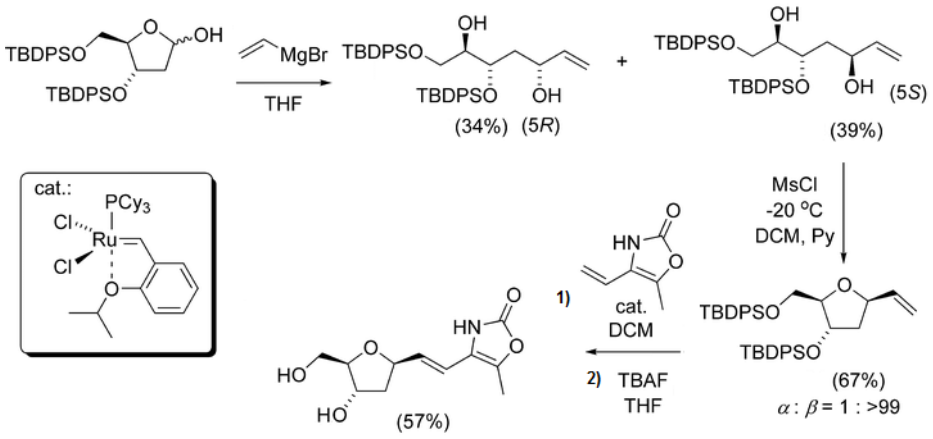


Figure 71 : Synthèse de 2'-désoxy-*C*-nucléosides *via* une métathèse croisée

Une approche conceptuellement différente a été développée récemment par Seitz *et al.*[180] qui ouvre sélectivement l'époxyde formé par différents triarylalanes (Figure 72). Cette stratégie permet de synthétiser des 2'-désoxy-*C*-nucléosides avec des rendements modérés mais une excellente diastéréosélectivité. Toutefois, la nécessité d'employer trois équivalents de triarylalanes peut être prohibitive dans le cas de groupements aryles complexes.

178. (a) Harusawa, S.; Murai, Y.; Moriyama, H.; Imazu, T.; Ohishi, H.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4405. (b) Harusawa, S.; Matsuda, C.; Araki, L.; Kurihara, T. *Synthesis* **2006**, 793.

179. Rothman, J. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 925.

180. Singh, I.; Seitz, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4319.

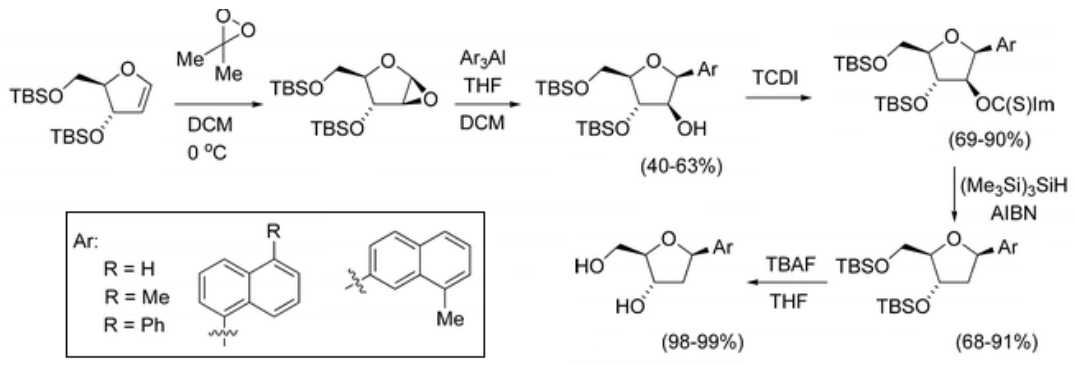


Figure 72 : Synthèse de *C*-nucléosides par addition nucléophile sur un 1,2-anhydrotétrahydrofuranose

Les réactions de couplage de sucres protégés avec des organométalliques doux sont la plus vieille méthode pour la construction de la liaison *C*-glycosidique et sont également devenues une approche importante pour la synthèse de *C*-nucléosides. Des bromures ou des chlorures de ribosides ou de 2'-désoxyribosides peuvent être utilisés comme produit de départ ; notamment le chlorosucre d'Hoffer (Figure 73) est un des plus utilisés.[181] La procédure classique passe par des organométalliques issus du cadmium,[182] du zinc, du mercure, du magnésium[183] et même du lithium.[184] Les rendements sont généralement faibles et dépendent de la nature de l'organométallique utilisé.[185] L'anomère α est toujours obtenu majoritairement peu importe le métal, le solvant, la température ou les conditions réactionnelles. Pour obtenir l'anomère β naturel, il faut rajouter une étape d'épimérisation en milieu acide. Cette réaction a été optimisée par l'emploi de cuprate de Normant. L'utilisation de cet organométallique, décrite par Seitz,[186] a permis d'augmenter les rendements de la réaction.

181. Hoffer, M. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2777.

182. (a) Griesang, N.; Richert, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8755. (b) Fox, J. J.; Klein, R. S.; Kotick, M. P.; Watanabe, K. A. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 4113. (c) Sharma, R. A.; Bobek, M.; Bloch, A. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 473. (d) Pirrung, M. C.; Zhao, X.; Harris, S. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2067. (e) Singh, I.; Hecker, W.; Prasad, A. K.; Parmar, V. S.; Seitz, O. *Chem. Commun.* **2002**, 500.

183. Chen, D.-W.; Beuscher, A. E.; Stevens, R. C.; Wirsching, P.; Lerner, R. A.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1725.

184. Shapiro, R.; Chambers, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3920.

185. (a) Hocek, M.; Pohl, R.; Klepetářová, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4525. (b) Chaudhuri, N. C.; Kool, E. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1795.

186. (a) Hainke, S.; Singh, I.; Hemmings, J.; Seitz, O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8811. (b) Beuck, C.; Singh, I.; Bhattacharya, A.; Hecker, W.; Parmar, V. S.; Seitz, O.; Weinhold, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3958.

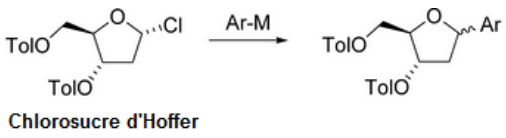


Figure 73 : Couplage sur un halogène à partir du chlorosucre d'Hoffer

Les 1-halogénoribofuranoses sont également de bons produits de départ comme le montre cette réaction entre le chlorure de furanylmercure et le bromoribose qui donne encore une fois l'anomère α de façon majoritaire. Une épimérisation en milieu acide permet d'obtenir l'anomère β avec 80% de pureté et un rendement de 40% sur deux étapes (Figure 74).[187]

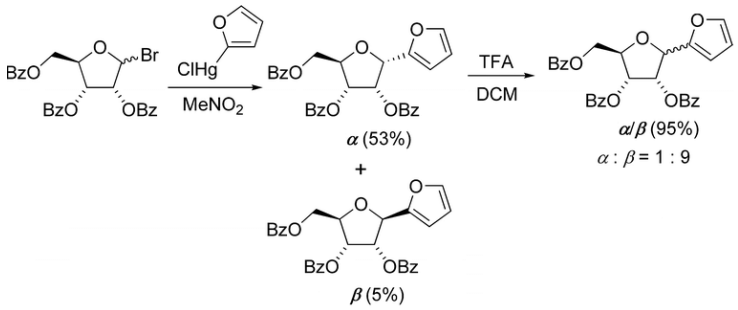


Figure 74 : Couplage d'un organométallique avec un bromofuranose

L'addition nucléophile d'organométalliques sur des lactones est la stratégie la plus fréquente pour la construction de liaisons C-C anomériques pour la synthèse de *C*-ribonucléosides et une des plus fréquentes pour la synthèse des 2'-désoxy-*C*-ribonucléosides. Ainsi, la réaction d'une lactone protégée avec un aryllithium à basse température conduit à un hémiacétal. Il existe deux méthodes pour réduire cet hémiacétal et donner le *C*-nucléoside désiré. La première passe par la désoxygénation de l'hémiacétal en présence d'un acide de Lewis (en général $BF_3.Et_2O$) suivie par la réduction de l'oxonium intermédiaire (Figure 75).[188] Cette réduction donne de très bonnes

187. Maeba, I.; Iwata, K.; Usami, F.; Furukawa, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2998.

188. (a) Zahn, A.; Leumann, C. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6174. (b) Kourafalos, V. N.; Marakos, P.; Pouli, N.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6466. (c) Wichai, U.; Woski, S. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1173. (d) Urban, M.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7322. (e) Wilcox, C. S.; Cowart, M. D. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 141. (f) Sollogoub, M.; Fox, K. R.; Powers, V. E. C.; Brown, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3121. (g) Matulic-Adamic, J.; Beigelman, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 203. (h) Tawarada, R.; Seio, K.; Sekine, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *73*, 383. (i) Zivković, A.; Engels, J. W. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1023. (j) Zahn, A.; Brotschi, C.; Leumann, C. J. *Chem. – Eur. J.* **2005**, *11*, 2125.

stéréosélectivités permettant d'obtenir l'anomère β seul ou comme produit majoritaire. La stéréosélectivité est dépendante de la nature de l'aryle et surtout de la nature des groupements protecteurs du sucre.

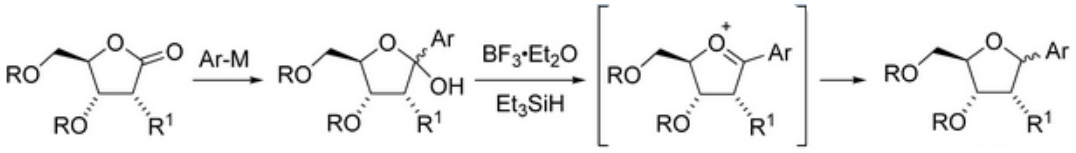


Figure 75 : Réduction de l'hémiacétal *via* un acide de Lewis

La deuxième méthode consiste à réduire l'hémiacétal en diol puis de recycliser la molécule dans les conditions de Mitsunobu (Figure 76).[189] La stéréosélectivité de cette réaction peut être contrôlée de plusieurs manières. Par exemple, Benhida *et al.*[190] ont montré qu'avec une réduction en présence de borohydrures de l'hémiacétal portant des groupements indole, imidazole ou benzimidazole conduisait après déprotection à l'anomère β comme unique produit. Hanessian *et al.*[191] ont montré qu'en utilisant du L-sélectride lors de la réduction on obtenait uniquement l'anomère α ; l'anomère β pouvant être obtenu par addition de $ZnCl_2$.

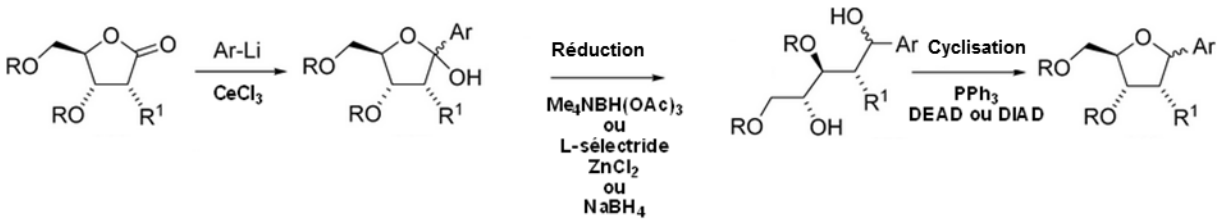


Figure 76 : Réduction de l'hémiacétal *via* les conditions de Mitsunobu

Lors de l'addition de l'aryllithium, il se forme un équilibre entre l'hémiacétal et l'hydroxycétone résultant de l'ouverture du cycle. Cette dernière est majoritaire lorsque des aryles riches en électrons sont utilisés. Elle a été employée pour former des *C*-nucléosides quaternisés en C1' par addition sur la cétone en présence d'un excès d'aryllithium (Figure 77).[192]

189. (a) Enders, D.; Hieronymi, A.; Ridder, A. *Synlett* **2005**, *2005*, 2391. (b) Stoop, M.; Zahn, A.; Leumann, C. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3440. (c) Peyron, C.; Navarre, J. M.; Dubreuil, D.; Vierling, P.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6171.

190. (a) Guianvarc'h, D.; Benhida, R.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 647. (b) Guianvarc'h, D.; Fourrey, J.-L.; Tran Huu Dau, M.-E.; Guérineau, V.; Benhida, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3724.

191. Hanessian, S.; Machaalani, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8321.

192. Peyron, C.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, *3*, 472.

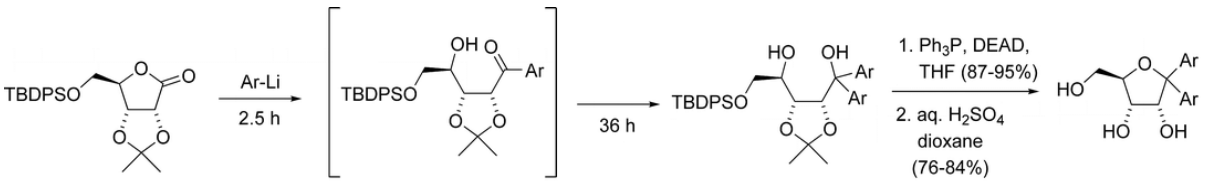


Figure 77 : Double addition nucléophile menant à des *C*-nucléosides quaternisés en C1'

Le couplage de Heck entre le carbone anomérique et des dérivés aromatiques est devenu la méthode la plus importante pour la synthèse des 2'-désoxy-*C*-nucléosides de ces trente dernières années. En général, la réaction de Heck est hautement régiosélective et stéréosélective. Appliquée aux glycals dont la double liaison est riche en électrons, cette réaction permet la formation sélective d'une nouvelle liaison C-C au niveau du carbone anomérique.[193] De plus, l'attaque se fait au niveau de la face la moins encombrée ce qui permet la formation exclusive de l'anomère β en utilisant un groupement protecteur volumineux en position 3 (Figure 78). Au contraire, en laissant cet alcool libre, on obtient uniquement l'anomère α.[194] Dans la plupart des cas, les glycals protégés en position 3 mais libres en position 5 sont les meilleurs substrats, donnant les meilleurs rendements et sélectivités en faveur de l'anomère β. En effet, lors de la réduction de la cétone en présence de borohydrures, ce dernier se complexe au niveau de l'alcool libre et oriente la réduction du carbonyle vers la face la moins encombrée.[195]

Cette réaction a été très décrite dans la littérature ces dernières années.[196] Elle a également été utilisée pour la synthèse stéréosélective de 2',3'-didésoxy-*C*-nucléosides en démarrant du 2,3-dihydrofurane énantiopur (Figure 79). La première étape catalysée au palladium conduit à la

193. Arai, I.; Daves, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 287.

194. (a) Cheng, J. C. Y.; Hacksell, U.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3093. (b) Zhang, H. C.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4690.

195. (a) Wang, Z.-X.; Wiebe, L. I.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Knaus, E. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9214. (b) Li, J.-S.; Fan, Y.-H.; Zhang, Y.; Marky, L. A.; Gold, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2084. (c) Okamoto, A.; Tainaka, K.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3592.

196. (a) Hikishima, S.; Minakawa, N.; Kuramoto, K.; Fujisawa, Y.; Ogawa, M.; Matsuda, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 596. (b) Coleman, R. S.; Mortensen, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1215. (c) Fraley, A. W.; Chen, D.; Johnson, K.; McLaughlin, L.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 616. (d) Sun, Z.; Ahmed, S.; McLaughlin, L. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2922. (e) Lee, A. H. F.; Kool, E. T. *J. Org. Chem.* **2004**, *70*, 132. (f) Reese, C. B.; Wu, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3160. (g) Oda, H.; Hanami, T.; Iwashita, T.; Kojima, M.; Itoh, M.; Hayashizaki, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12747. (h) Coleman, R. S.; Berg, M. A.; Murphy, C. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3450. (i) Joubert, N.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6797.

perte de la stéréosélectivité en position 5 mais celle-ci sera restaurée lors de l'étape ultérieure d'hydrogénation sélective pour conduire au L-*C*-nucléoside non naturel.[197]

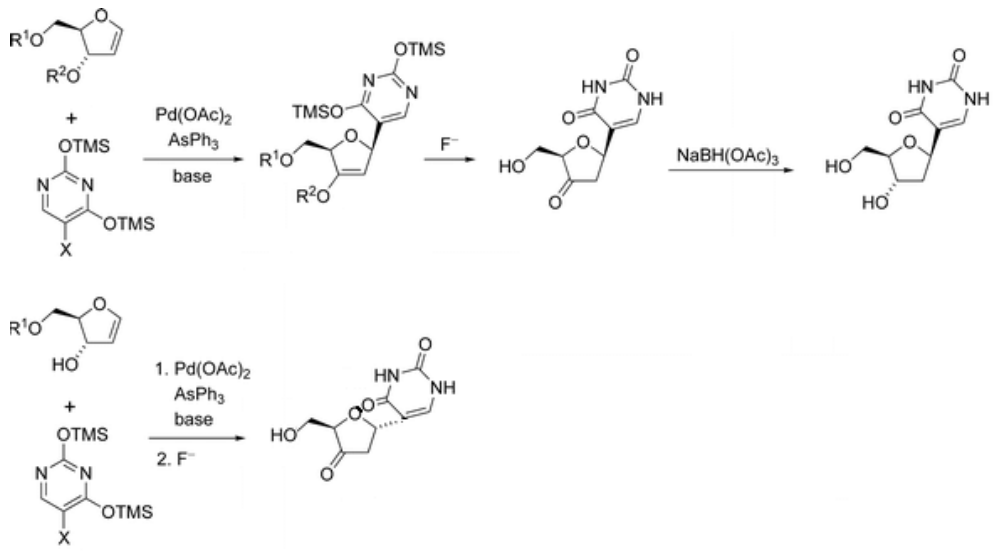


Figure 78 : Couplage de Heck pour la formation de 2'-désoxy-*C*-nucléosides

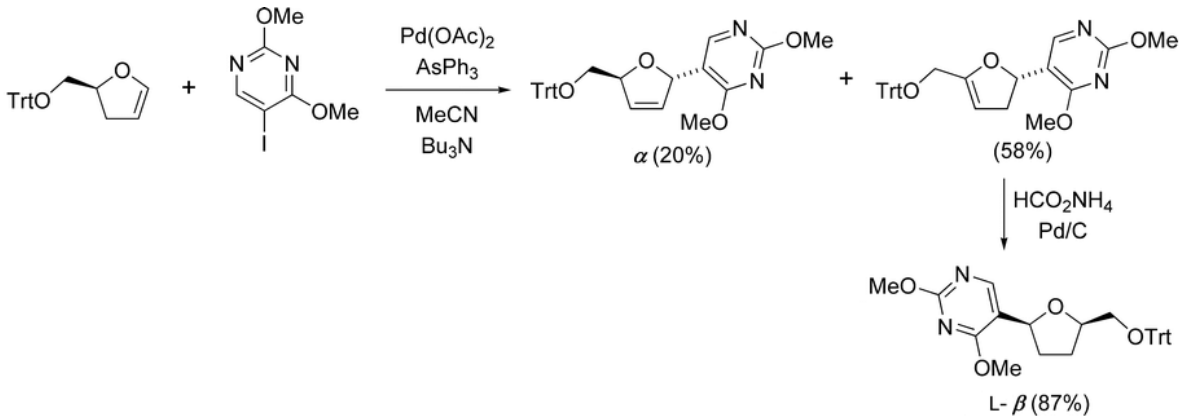


Figure 79 : Couplage de Heck pour la formation de 2',3'-didésoxy-*C*-nucléosides

L'acétate de palladium et le $(dba)_3Pd_2$ sont les sources de palladium les plus efficaces et $AsPh_3$ est un ligand optimisé pour ce couplage de Heck. Les solvants usuellement utilisés sont le dichlorométhane, l'acétonitrile et le tétrahydrofurane. Les bases les plus fréquemment utilisées sont la tributylamine, la triéthylamine et la diisopropyléthylamine.[198]

Les réactions de substitution électrophile catalysée par des acides de Lewis offrent un accès simple aux *C*-nucléosides. Ainsi, la condensation du 1,3,5-triméthoxybenzène avec le

197. Zhang, H. C.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2557.

198. Tingoli, M.; Panunzi, B.; Santacroce, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9329.

bromoribose en présence d'oxyde de zinc conduit au *C*-nucléoside attendu sous forme d'un mélange équimolaire d'anomères (Figure 80).[199] Ce protocole a été appliqué à une vaste gamme d'aromatiques riches en électrons.[200] Cependant, sa simplicité est contrebalancée par les faibles régiosélectivités et stéréosélectivités de la formation de la liaison C-C.

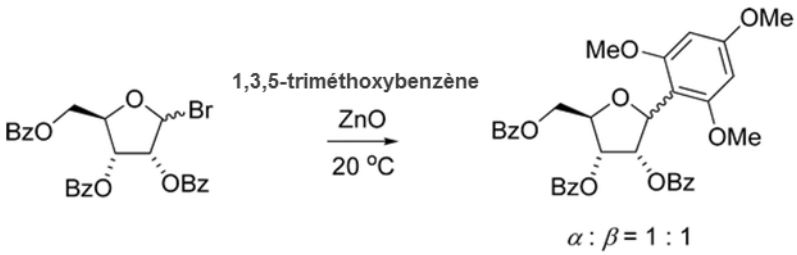


Figure 80 : Réaction de substitution électrophile pour la formation de *C*-nucléosides

Les tellurures sont des composés très utiles et réactifs par rapport aux électrophiles, aux nucléophiles et aux radicaux.[201] Togo et Yokoyama[202] ont développé une procédure de couplage entre un aromatique et un radical, anion ou cation en position anomérique d'un sucre.

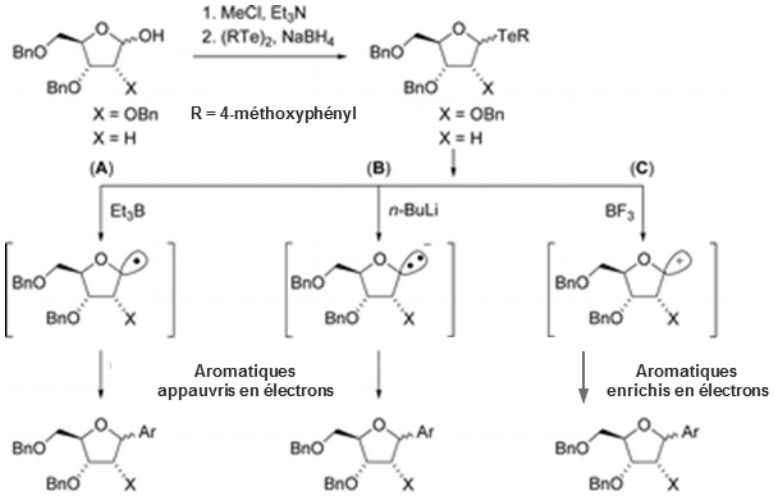


Figure 81 : Synthèse de *C*-nucléosides *via* l'utilisation de tellurures

199. Kalvoda, L.; Farkaš, J.; Šorm, F. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2297.

200. (a) Kalvoda, L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1972**, *37*, 4046. (b) Kalvoda, L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1973**, *38*, 1679.

201. (a) Barton, D. H. R.; Ramesh, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 891. (b) Mukaiyama, T.; Ishikawa, T.; Uchiro, H. *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 389.

202. He, W.; Togo, H.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5541.

Ces composés sont issus du traitement d'un tellurure d'anisyle installé en position anomérique par du triéthylborane, du butyllithium ou du trifluorure de bore, respectivement (Figure 81). Cependant, cette réaction n'est pas non plus stéréosélective.

III.3.d Modification de *C*-nucléosides existants

Les modifications de *C*-nucléosides naturels ou synthétiques peuvent se faire au niveau du sucre et/ou au niveau de l'hétérocycle, la liaison C-C entre ces deux groupements étant gardée intacte au cours des transformations.[203] L'élément clé de cette stratégie est la stéréosélectivité de la synthèse d'un intermédiaire commun permettant d'accéder à de nombreux *C*-nucléosides.

Cette stratégie a été appliquée, par exemple, pour la synthèse d'analogues de la pseudouridine (Figure 82).[204]

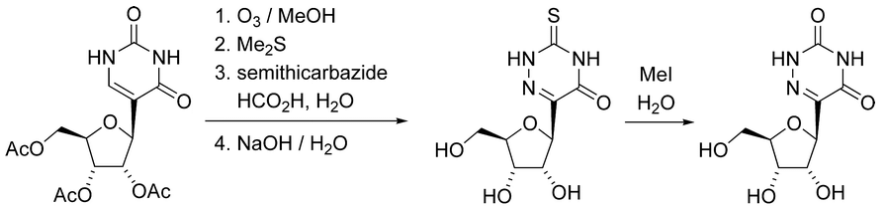


Figure 82 : Modifications de la pseudouridine

La première synthèse de la Showdomycine, décrite par Šorm *et al.*,[199] dérive également de cette stratégie en partant du 1,3,5-triméthoxyphényl-(2',3',5'-tri-*O*-acétyl-β-D-ribofuranoside). Celui-ci est d'abord soumis à une ozonolyse réductrice puis est traité avec un phosphorane et hydrolysé pour donner le diacide qui sera transformé en Showdomycine en quatre étapes (Figure 83).

203. (a) Nishimura, N.; Kato, A.; Maeba, I. *Carbohydr. Res.* **2001**, *331*, 77. (b) Wamhoff, H.; Bamberg, A.; Sohár, P. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 229. (c) Araki, L.; Harusawa, S.; Yamaguchi, M.; Yonezawa, S.; Taniguchi, N.; Lilley, D. M. J.; Zhao, Z.; Kurihara, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11976.

204. Bobek, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1969**, *34*, 1690.

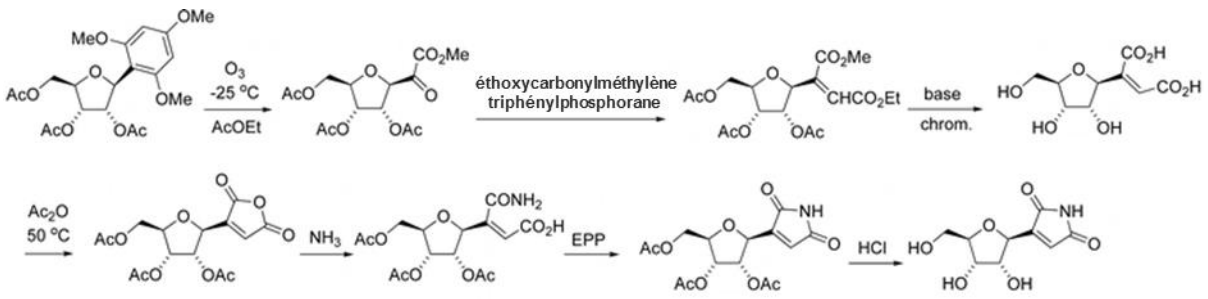


Figure 83 : Synthèse de la Showdomycine par modification d'un *C*-nucléoside

Townsend *et al*.[205] ont décrit la préparation et la modification d'esters pyrazinoïques à partir d'un pyrazine-*C*-nucléoside qui est soumis à une lithiation puis à une carboxylation (Figure 84).

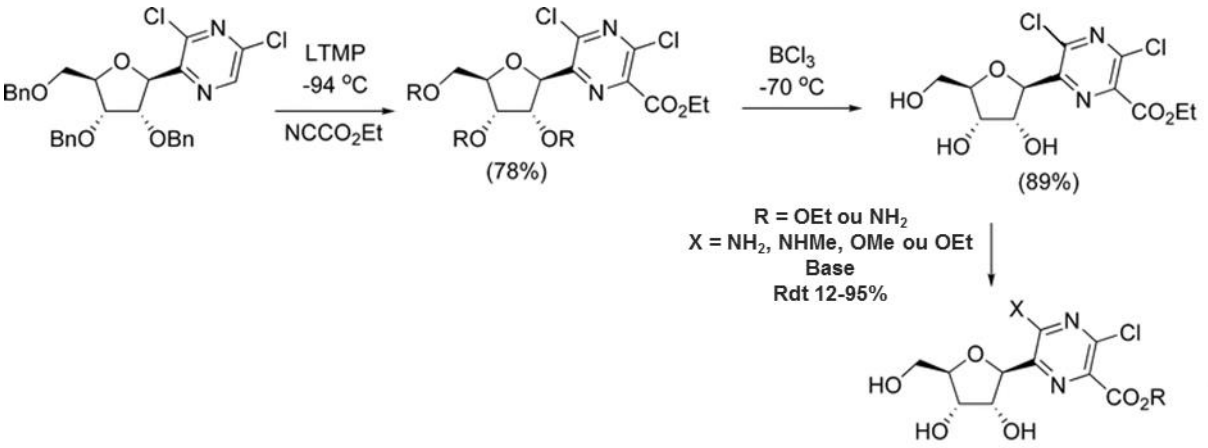


Figure 84 : Synthèse d'esters pyrazinoïques *C*-nucléosides

Puisque de nombreuses procédures de synthèse des *C*-nucléosides présentent des stéréosélectivités modérées, il était intéressant de développer une réaction d'épimérisation contrôlée. Ainsi, des optimisations ont été décrites à la fois pour les *C*-nucléosides portant des groupes donneurs d'électrons et attracteurs d'électrons.[206] Pour les donneurs d'électrons, l'isomérisation peut être catalysée par du TFA à 5% alors que pour les attracteurs d'électrons, des conditions acides plus fortes sont nécessaires comme un mélange de TFA et d'acide benzènesulfonique (Figure 85).

205. Walker, J. A.; Liu, W.; Wise, D. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1236.

206. (a) Chaudhuri, N. C.; Ren, R. X. F.; Kool, E. T. *Synlett* **1997**, *1997*, 341. (b) Jiang, Y. L.; Stivers, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4051. (c) Jiang, Y. L.; Stivers, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 85.

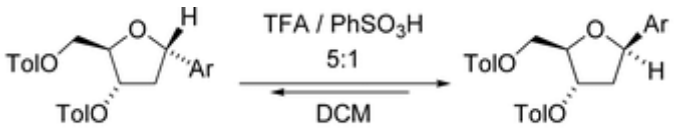


Figure 85 : Epimérisation du carbone anomère

Les procédures de modification du sucre ont joué un rôle important depuis la découverte des *C*-nucléosides.[207] Les modifications du sucre d'un *C*-nucléoside facilement accessible reste la voie principale d'accès à des *C*-nucléosides possédant des sucres modifiés. Par exemple, Sartorelli *et al*.[208] ont décrit la synthèse du 2',3'-didéhydro-2',3'-didésoxy-9-déazaguanosine à partir de la 9-déazaguanosine protégée (Figure 86).

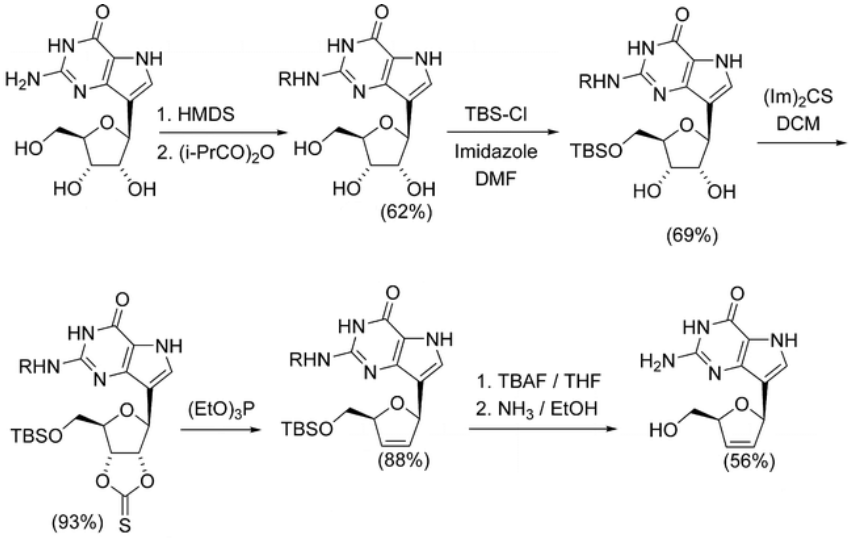


Figure 86 : Modification de la partie sucre d'un *C*-nucléoside existant

Malgré la profusion d'approches synthétiques disponibles pour la construction des liaisons *C*-glycosidiques, il n'existe pas de méthode générale, efficace et totalement stéréosélective.

Les méthodes de construction des parties sucre ou hétérocycle sont généralement longues avec des rendements globaux faibles et une application limitée concernant la synthèse d'une série de composés. Les méthodes basées sur le couplage direct d'un sucre et d'un hétérocycle sont plus rapides mais leur faible stéréosélectivité pose problème. En effet, concernant le couplage

207. Doboszewski, B.; Chu, C. K.; Van Halbeek, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2777.

208. Liu, M.-C.; Luo, M.-Z.; Mozdziesz, D. E.; Dutschman, G. E.; Gullen, E. A.; Cheng, Y.-C.; Sartorelli, A. C. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 135.

d'organométalliques avec un halogène, une isomérisation est nécessaire pour obtenir l'anomère β et les organométalliques les plus efficaces sont souvent les plus toxiques. Leur addition sur des lactones est plus générale mais est limitée par les difficultés de l'étape ultérieure de réduction. L'addition électrophile d'aromatiques est limitée à des espèces riches en électrons et pose des problèmes au niveau de la régiosélectivité et des réactions secondaires. Le couplage de Heck est la méthodologie la plus générale mais demande beaucoup de temps d'optimisation du système catalytique et des conditions réactionnelles.

Finalement, pour chaque classe de *C*-nucléosides ciblée, plusieurs alternatives méthodologiques doivent être explorées avant de trouver la voie la plus satisfaisante.

III.4. Synthèse et activité de SRO91

La méthodologie mise au point au laboratoire de réaction d'alcynylation médiée à l'indium sur un ribose suivie d'une cycloaddition 1,3-dipolaire (Figure 87) a permis la synthèse de six C-nucléosides analogues de la Ribavirine (Figure 88). Parmi ceux-ci, SRO91 a montré les résultats les plus prometteurs.

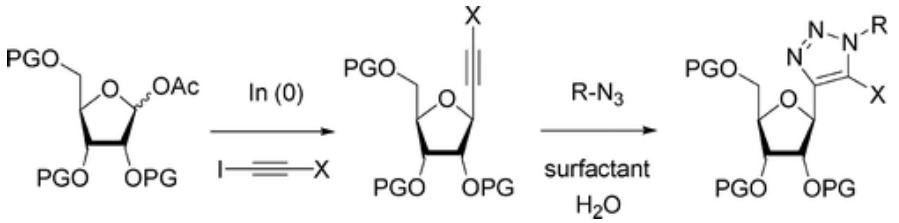


Figure 87 : Synthèse d'analogues de la Ribavirine par alcynylation à l'indium puis cycloaddition de Huisgen

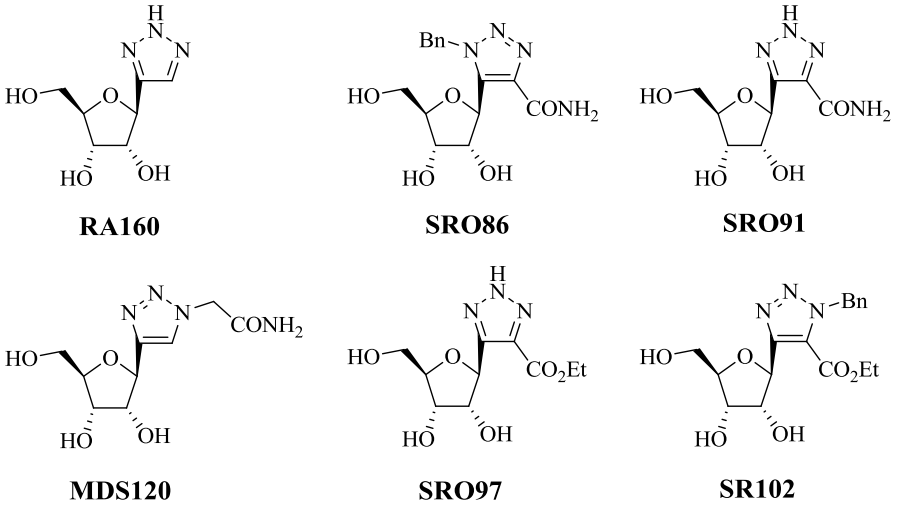


Figure 88 : Analogues carbonés de la Ribavirine synthétisés par le laboratoire

La synthèse de SRO91 démarre du D-ribose qui est protégé en positions 2 et 3 par un isopropylidène puis en position 1 et 5 par un acétate pour donner le sucre **2** avec un rendement quantitatif. Celui-ci est ensuite soumis à la réaction d'alcynylation médiée à l'indium pour donner le β-*C*-glycoside **3** avec un rendement de 44%. La cycloaddition 1,3-dipolaire en présence d'azoture de benzyle permet d'obtenir le mélange d'isomères **4** avec un rendement de 92%. Celui-ci est ensuite engagé dans une aminolyse pour donner le mélange d'isomères **5** avec un rendement de 70% puis une hydrogénolyse en présence de H_2 et de chlorure de palladium permet d'obtenir SRO91 avec un rendement de 60%. SRO91 est ainsi obtenu avec un rendement de 17% sur 6 étapes (Figure 89).

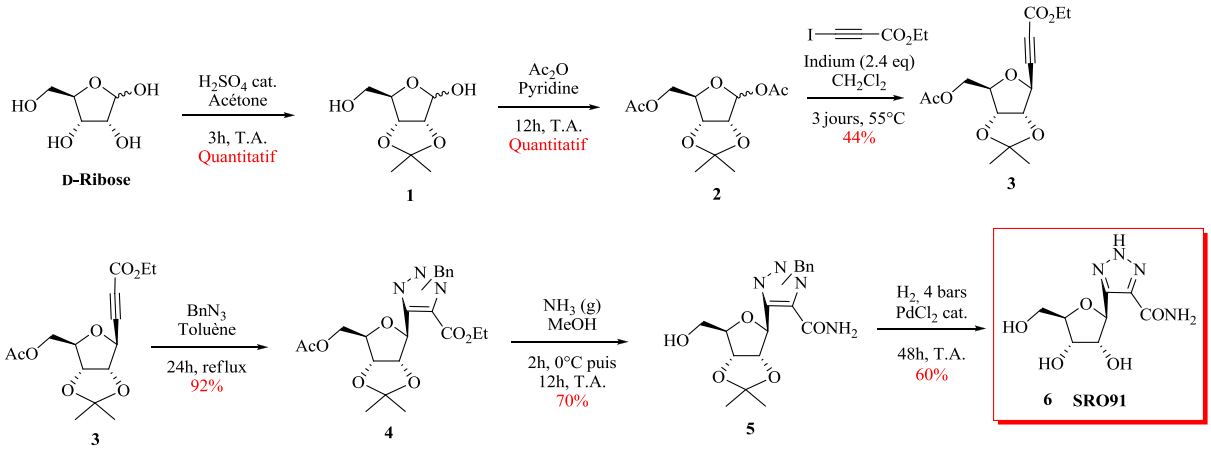


Figure 89 : Synthèse de SRO91

La structure de SRO91 obtenue par diffraction par rayons X (effectuées par le Dr. Régis Guillot du laboratoire ICMMO de l'Université de Paris Sud) montre que c'est l'atome d'azote central du triazole qui porte l'hydrogène (Figure 90). Suite à la débenzylation, il y a donc une tautomérie au niveau de l'hétérocycle ce qui permet d'obtenir une unique molécule et d'effectuer la synthèse sans séparer le mélange d'isomères obtenu après la cycloaddition 1,3-dipolaire.

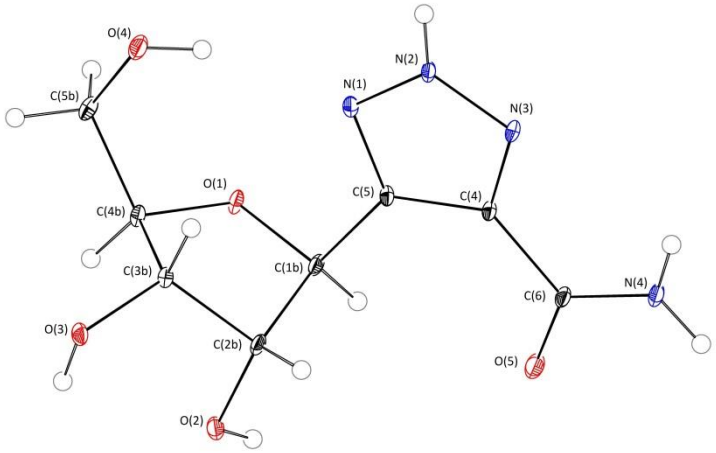


Figure 90 : Diffractions par rayons X de SRO91

Des tests *in vitro* ont été réalisés par l'équipe du Pr. Amilcar Tanuri de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro sur la lignée cellulaire Huh7 ET qui contient un nouveau réplicon d'ARN du VHC avec un rapporteur stable de type luciférase (LUC). L'activité du gène rapporteur est directement proportionnelle au niveau d'ARN du VHC. Les composés ayant réduit de plus de moitié le signal du LUC ont continué la batterie de tests.

SRO91 a montré une activité antivirale importante contre l'hépatite C (IC_{50} = 25µM), similaire à celle de la Ribavirine (Figure 91). De plus, cette molécule présente une cytotoxicité supérieure à 100µM.

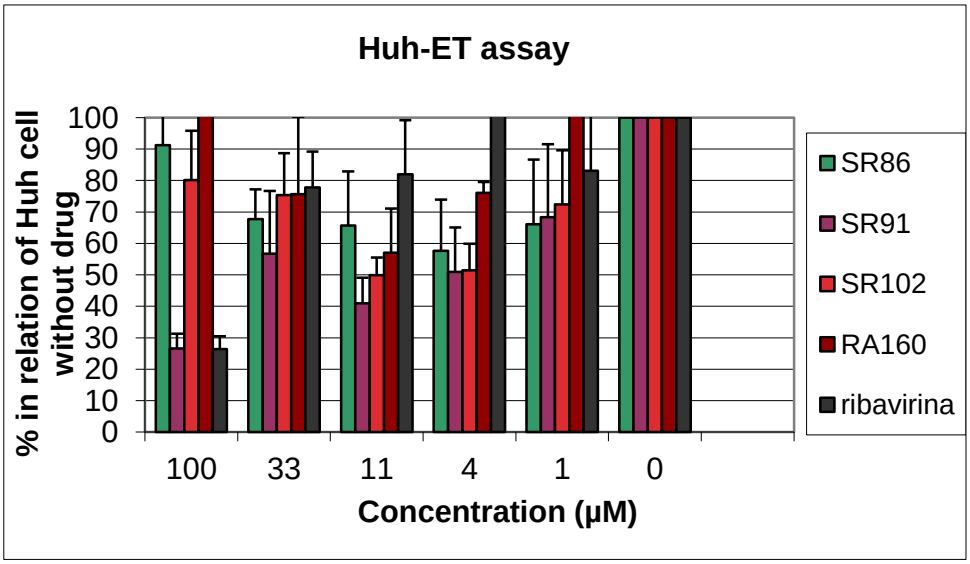


Figure 91 : Résultats biologiques des *C*-nucléosides analogues de la RBV

La capacité de la guanine à inverser l'effet antiviral de SRO91 a également été étudiée et les résultats obtenus sont similaires à ceux pour la RBV (Figure 92).

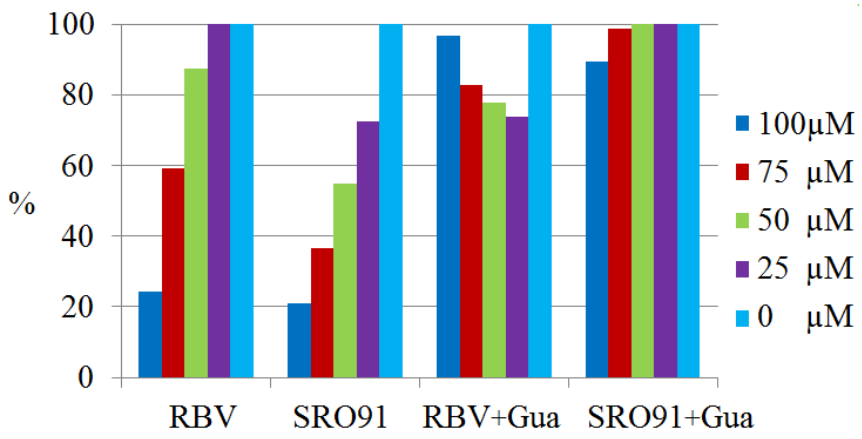


Figure 92 : Capacité de la guanine à inverser l'effet antiviral de SRO91

Les affinités pour le site actif de l'ARN polymérase du VHC des triphosphates de RA160, SRO86, SRO91 et SR102 ainsi que de la RBV ont été calculées (Figure 93). Ici encore, on peut voir que SRO91 apparaît comme un antiviral très prometteur, étant même plus afin que la RBV. Par contre, SRO86 et SR102 ont des affinités plus faibles, probablement en raison de contraintes stériques liées à la présence du groupement benzyle sur ces molécules. RA160 montre l'affinité la plus faible, ceci peut s'expliquer par l'absence de substituants capables de réaliser des liaisons hydrogènes avec les acides aminés polaires proches du site actif. L'analyse des termes énergétiques individuels contribuant à l'affinité montrent que la contribution principale provient des liaisons hydrogènes, suivie par les interactions de van der Waals.

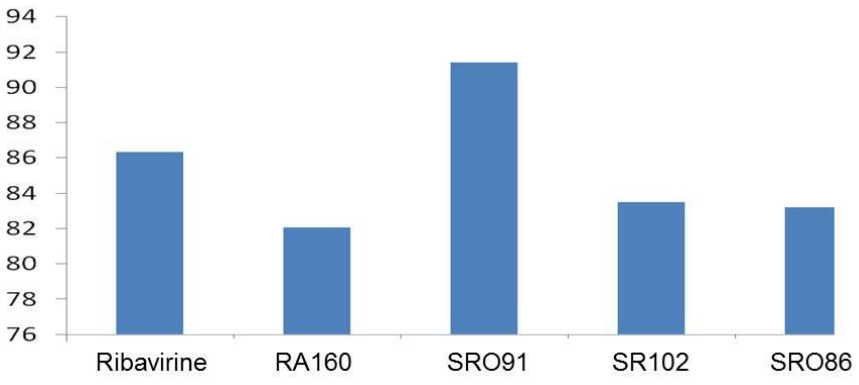


Figure 93 : Affinités pour le site actif de l'ARN polymérase du VHC

Les modélisations de tous ces composés au niveau du site actif de l'ARN polymérase du VHC, effectuées par le Dr. Nelilma Correia Romeiro de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro, confirment ces résultats (Figure 94 et Figure 95).

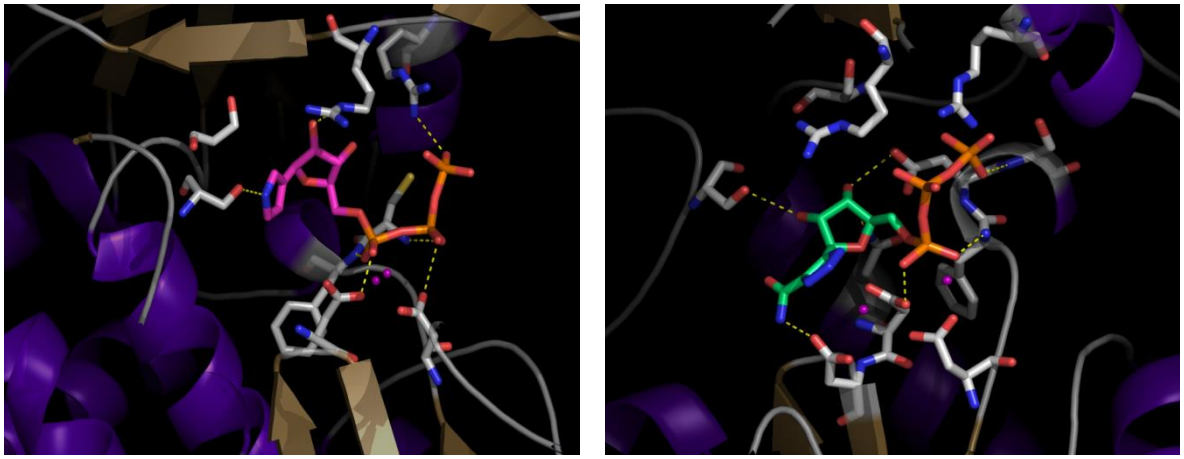


Figure 94 : Modélisation de RA160-TP (à gauche) et SRO91-TP (à droite) dans le site actif de l'ARN polymérase du VHC

Excepté pour le composé RA160 qui présente moins de liaisons hydrogènes, les composés SR086, SR091 et SR102 sont identiques à ce niveau puisque tous font des liaisons hydrogènes avec plusieurs acides aminés.

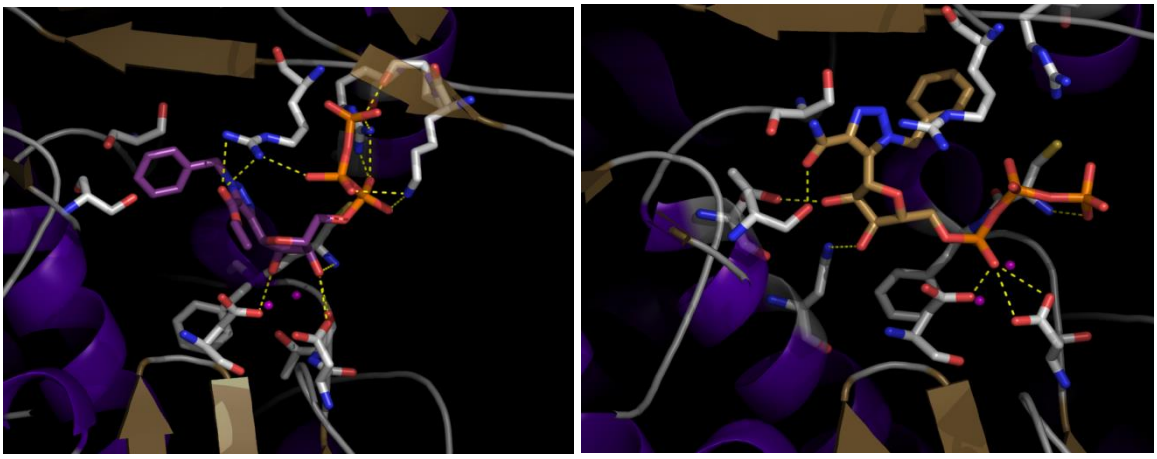


Figure 95 : Modélisation de SRO86-TP (à gauche) et SR102-TP (à droite) dans le site actif de l'ARN polymérase du VHC

Les sites électrostatiques de l'ARN polymérase ont également été visualisés et l'analyse des positions des groupements phényles des composés SRO86 et SR102 a montré que pour maximiser l'interaction avec le ligand, ceux-ci devaient être orientés vers des régions polaires

du site actif (Figure 96). Ces contacts peuvent être responsables de l'affinité théorique plus faible de ces molécules.

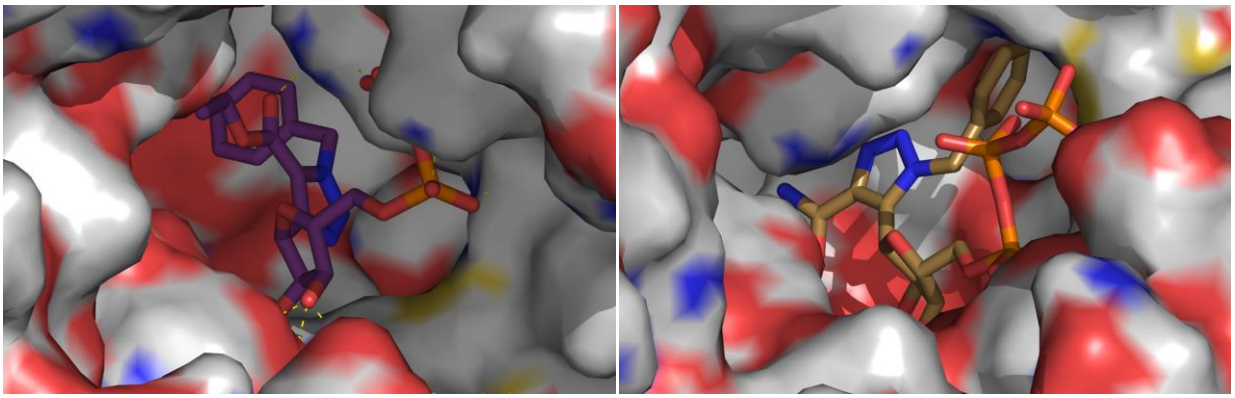


Figure 96 : Modélisation de SRO86-TP (à gauche) et SR102-TP (à droite) dans le site actif de l'ARN polymérase du VHC (avec visualisation des sites électrostatiques)

Ces résultats encourageants nous poussent à continuer nos recherches dans cette direction en synthétisant et en testant d'avantage de *C*-nucléosides analogues de la Ribavirine.

CHAPITRE 1 : SYNTHESE DIVERGENTE A PARTIR DE L'ARABINOSE

Nous avons choisi une stratégie de synthèse divergente à partir du D-arabinose, nous permettant d'accéder à la fois au 5-(2'-*C*-méthyl-*β*-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide (X = CH_3) et au 5-(2'-*C*-trifluorométhyl-*β*-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide (X = CF_3).

Ces composés **A** seront obtenus par une cycloaddition de Huisgen[138] entre l'alcyne **B** et un azoture. Le produit **B** sera lui-même issu d'une alcynylation médiée à l'indium[122,128] entre le sucre **C** et un iodoalcyne. Le composé **C** proviendra de la protection du ribose substitué en 2' **D**. Celui-ci pourra être obtenu par addition sur le carbonyle[209] du composé **E**, lui-même issu de l'oxydation du D-arabinose[210] (Figure 97).

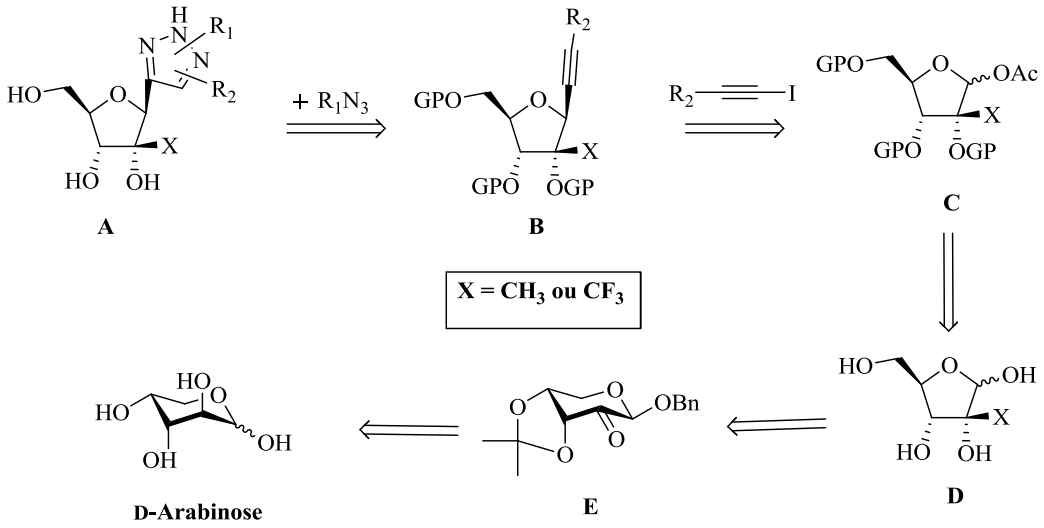


Figure 97 : Rétrosynthèse des cibles analogues de la RBV

I. Les nucléosides 2'-*C*-méthyle

I.1. Intérêt des 2'-*C*-méthylnucléosides

La modification du sucre envisagée pour la synthèse de *C*-nucléosides analogues de la Ribavirine (Figure 98) est l'introduction d'un groupement CH_3 en position 2' du ribose (R_1 = CH_3, R_2 = OH, R = NH_2).

209. Eilitz, U.; Böttcher, C.; Hennig, L.; Burger, K.; Haas, A.; Gockel, S.; Sieler, J. *J. Heterocyclic Chem*. **2003**, *40*, 329.

210. Chong, Y.; Chu, C. K.. *Carbohydr. Res*. **2002**, *337*, 397.

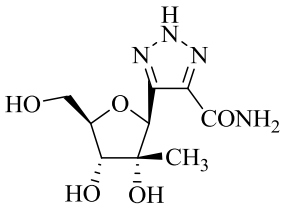


Figure 98 : Cible analogue de la Ribavirine

En effet cette modification couramment effectuée sur les nucléosides a montré une plus grande efficacité sur le virus de l'hépatite C par rapport au nucléoside parent. En 2003, Stuyver *et al.*[211] ont étudié les effets des nucléosides 2'-*C*-méthylcytidine et 2'-*C*-méthyladénosine découvrant que ceux-ci réduisent plus efficacement le taux d'ARN viral par rapport au traitement actuellement utilisé (combinaison d'IFN-α-2a et de RBV) et présentaient une EC_{90} respectivement de 10.4 µM et 1.4 µM (contre 4.5 µM pour l'IFN-α-2a et environ 100 µM pour la Ribavirine). Contrairement à la Ribavirine, l'action de ces 2'-*C*-méthylnucléosides n'a que très peu d'effet sur la prolifération cellulaire et cible uniquement l'ARN viral (Figure 99).

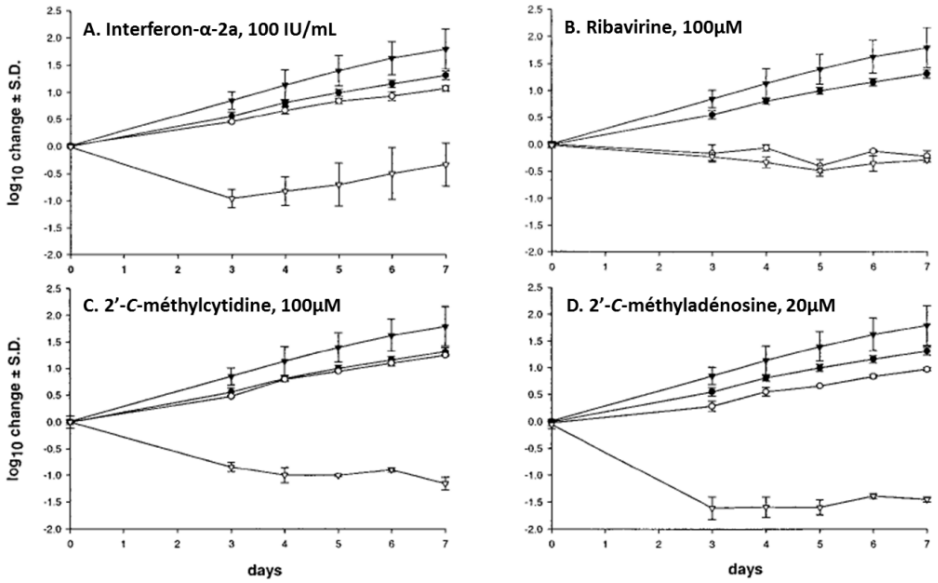


Figure 99 : Dynamique de croissance cellulaire et du niveau d'ARN viral après exposition à des composés anti-VHC[5]

● : prolifération cellulaire en absence du composé, ○ : prolifération cellulaire en présence du composé
▼ : niveau de l'ARN viral en absence du composé, ▽ : niveau de l'ARN viral en présence du composé

211. Stuyver, L. J.; McBrayer, T. R.; Tharnish, P. M.; turk, A. E. A.; Chu, C. K.; Pankiewicz, K. W.; Watanabe, K. A.; Schinazi, R. F.; Otto, M. J. *Journal of Virology* **2003**, *77*, 10689.

De plus, Carroll *et al.*[212] ont montré que la 2'-*C*-méthyladénosine était un inhibiteur compétitif de l'ARN polymérase ARN-dépendante de l'hépatite C (NS5B) et pouvait y être incorporée *via* sa forme monophosphate, ce qui implique que son triphosphate (2'-*C*-méthyl-ATP) peut se lier à l'enzyme au niveau du site actif du substrat et donc qu'il y a de la place supplémentaire au niveau du carbone 2' qui autorise cette liaison. Suite à l'incorporation du nucléoside en position d'amorce à la place du substrat naturel (le nucléoside non substitué : ATP), l'enzyme n'est plus capable d'assembler les nucléotides suivants de la chaîne d'ARN. En effet, le groupement méthyle serait responsable d'une gêne stérique (Figure 100) empêchant la liaison ou l'alignement optimal des triphosphates lors de la réplication.

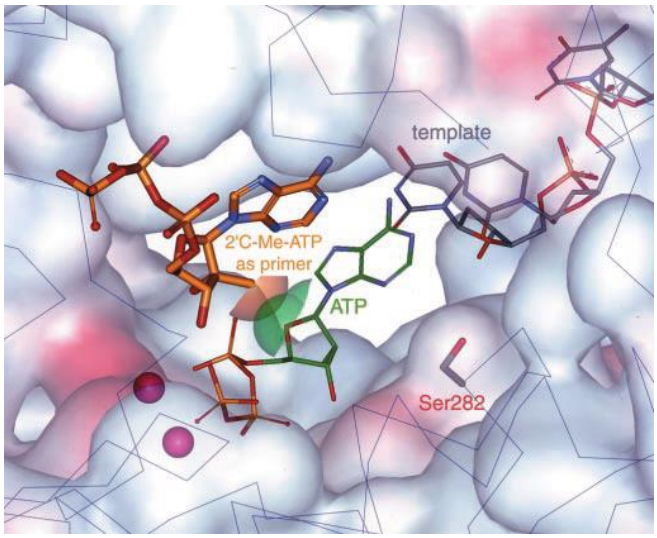


Figure 100 : Gène stérique du 2'-*C*-méthyl-ATP pour l'incorporation de l'ATP dans la chaîne de l'ARN[213]

En règle générale, le mécanisme de la réplication de l'ARN passe par l'attaque du nucléoside positionné dans le site actif par l'hydroxyle en 3' du dernier maillon de la chaîne en construction (Figure 101). Cependant, dans le cas d'un analogue 2'-*C*-méthylnucléoside, la gêne stérique empêche la continuité de la réplication ce qui signifie que celui-ci agit comme un terminateur de chaîne bien qu'il comporte une fonction hydroxyle en position 3'.

212. Carroll, S. S.; Tomassini, J. E.; Bosserman, M. R.; Getty, K. L.; Stahlhut, M. W.; Eldrup, A. B.; Bhat, B.; Hall, D.; Simcoe, A. L.; LaFemina, R. L.; Rutkowski, C. A.; Wolanski, B.; Yang, Z.; Migliaccio, G.; De Francesco, R.; Kuo, L. C.; MacCoss, M.; Olsen, D. B. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 11979.

213. Migliaccio, G.; Tomassini, J. E.; Carroll, S. S.; Tomei, L.; Altamura, S.; Bhat, B.; Bartholomew, L.; Bosserman, M. R.; Ceccacci, A.; Colwell, L. F.; Cortese, R.; De Francesco, R.; Eldrup, A. B.; Getty, K. L.; Hou, X. S.; LaFemina, R. L.; Ludmerer, S. W.; MacCoss, M.; McMasters, D. R.; Stahlhut, M. W.; Olsen, D. B.; Hazuda, D. J.; Flores, O. A. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 49164.

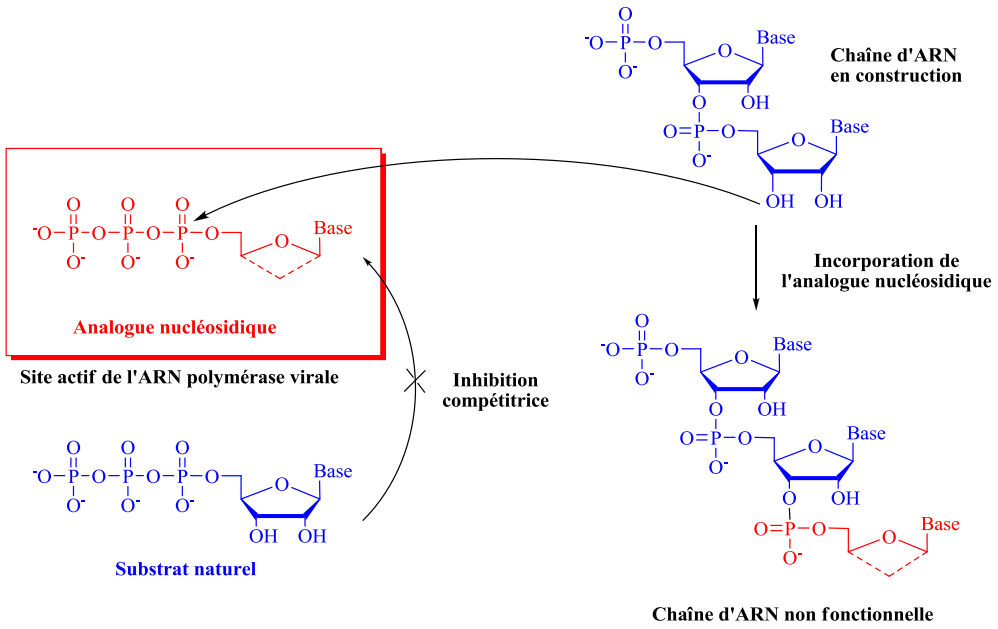


Figure 101 : Mécanisme du 2'-C-méthyl-ATP en tant que terminateur de chaîne

D'autre part, l'activité de la 2'-*C*-méthylguanosine a également été évaluée dans plusieurs études[213,214] qui ont indiqué une absence de cytotoxicité, une inhibition de la NS5B et une biodisponibilité orale chez les rats de 82%. Cependant cette biodisponibilité est très faible dès que l'on s'éloigne de la classe des rongeurs. Ainsi des prodrogues ont été synthétisées pour remédier à ce problème, toujours avec de très bonnes activités contre le VHC. Pierra *et al.*[215] ont découvert en 2006 pour Idenix Pharmaceuticals la Valopicitabine (NM283, licenciée par Novartis par la suite), le dichlorhydrate de l'ester 3'-*O*-L-valinyle de la 2'-*C*-méthylcytidine (Figure 103). Il a été synthétisé dans le but d'augmenter la biodisponibilité orale de celle-ci. En effet, cet ester a déjà été utilisé pour synthétiser le Valaciclovir ou le Valganciclovir (Figure 102) qui se sont révélés avoir des biodisponibilités orales dix fois supérieures à celles des nucléosides parents. Bien que prometteurs, les essais cliniques de phase II de NM283 ont été abandonnés suite à des effets secondaires malgré de bons résultats (disparition du VHC chez 72% des patients après deux semaines de traitement en combinaison avec IFN-α-2a et RBV).

214. Eldrup, A. B.; Allerson, C. R.; Bennett, C. F.; Bera, S.; Bhat, B.; Bhat, N.; Bosserman, M. R.; Brooks, J.; Burlein, C.; Carroll, S. S.; Cook, P. D.; Getty, K. L.; MacCoss, M.; McMasters, D. R.; Olsen, D. B.; Prakash, T. P.; Prhavc, M.; Song, Q.; Tomassini, J. E.; Xia, J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2283.

215. Pierra, C.; Amador, A.; Benzaria, S.; Cretton-Scott, E.; D'Amours, M.; Mao, J.; Mathieu, S.; Moussa, A.; Bridges, E. G.; Standring, D. N.; Sommadossi, J.-P.; Storer, R.; Gosselin, G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6614.

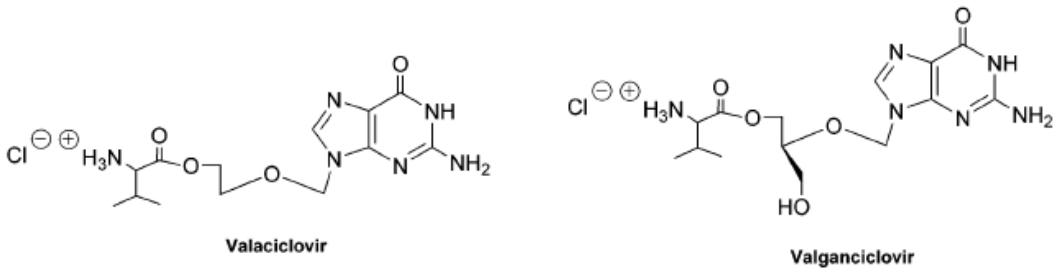


Figure 102 : Exemples d'esters de valinyle

Par la suite, McGuigan *et al.*[216] et Sommadossi *et al.*[217] ont synthétisé respectivement INX-08189 (BMS-986094, licencié par Bristol-Myers Squibb par la suite) et IDX184 (Idenix Pharmaceuticals), des phosphoramidates de la 2'-*C*-méthylguanosine dont le but est de délivrer le monophosphate dans le milieu (Figure 103).

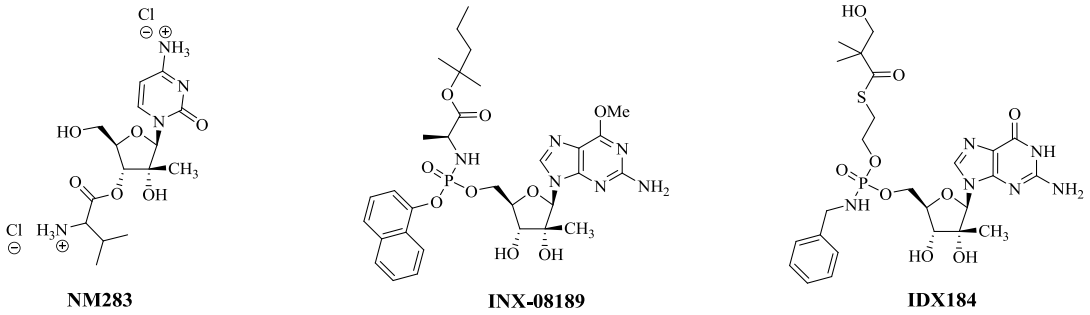


Figure 103 : Valopicitabine (NM283) de Pierra *et al* ; INX-08189 de McGuigan *et al.* ; IDX184 de Sommadossi *et al.*

Le composé INX-08189 est un dérivé phosphoramidate diester dans lequel la fonction phosphate est liée d'une part au nucléoside, à un groupement naphtyle et, par l'intermédiaire d'une liaison phosphoramidate, à un α-aminoacide alkylester.[218] Les auteurs ont observé que la présence d'un α-aminoacide est nécessaire pour conserver l'activité biologique. En effet, les composés comportant de simples alkylamines perdent toute activité. De même, les dérivés comportant des β-aminoacides se sont révélés inactifs. Parmi les acides aminés naturels utilisés, la L-alanine est la plus active. La substitution du groupement aryle et de la partie ester de l'acide

216. McGuigan, C.; Madela, K.; Aljarah, M.; Gilles, A.; Brancale, A.; Zonta, N.; Chamberlain, S.; Vernachio, J.; Hutchins, J.; Hall, A.; Ames, B.; Gorovits, E.; Ganguly, B.; Kolykhalov, A.; Wang, J.; Muhammad, J.; Patti, J. M.; Henson, G. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2010**, *20*, 4850.

217. Sommadossi, J.-P.; Gosselin, G.; Pierra, C.; Perigaud, C.; Peyrottes, S. (Idenix Pharmaceuticals Inc, C. N. R. S., Université de Montpellier II). *Compounds and Pharmaceutical Compositions for the Treatment of Viral Infections*, Patent WO 2008/082601 A2, **2008**

218. Congiatu, C.; Brancale, A.; Mason, M. D.; Jiang, W. G.; McGuigan, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *49*, 452.

aminé peuvent varier considérablement, tant que l'ester peut-être clivé par une estérase et que le groupement aryle reste un groupe partant.

INX-08189 possède une très bonne activité contre le VHC (EC_{50} de 0.01µM et EC_{90} de 0.04µM sur un réplicon du génotype 1b de lignée cellulaire Huh7, soit plus de 500 fois plus actif que le nucléoside parent) ainsi qu'une faible toxicité (CC_{50} de 7µM) mais il a été abandonné en phase II des tests cliniques suite à plusieurs cas de toxicités cardiaque et rénale.

Le composé IDX184 est issu d'une stratégie de prodrogue combinant un phosphoramidate diester avec un groupement SATE[219] (*S*-acyl-2-thioéthyl). Il a été montré que les groupements SATE sont relativement stables dans les milieux extracellulaires et se décomposent rapidement à l'intérieur des cellules. Ce type de prodrogue peut délivrer le nucléotide monophosphate par un processus de décomposition impliquant successivement l'action d'une estérase et d'une phosphoramidase. Plus précisément, dans le cas d'IDX184, il s'agit d'un groupement HO*t*BuSATE, la lipophilie et l'encombrement stérique du résidu *t*-butyl protégeant le groupement masquant d'une dégradation trop rapide et l'ajout de l'hydroxyle sur la chaîne acyle du groupement permettant de réduire de façon importante l'hydrolyse dans les milieux biologiques des phosphotriesters obtenus.

L'activité biologique d'IDX184, étudiée par Zhou *et al*.,[220] a démontré une activité antivirale contre le VHC à la fois *in vitro* et chez les chimpanzés.[221] Le composé a été très bien toléré lors des tests de phase I mais a été abandonné après la phase IIb suite aux risques de sérieux effets secondaires cardiaques rencontrés avec un autre inhibiteur compétitif de la polymérase.

L'étude des relations structure-activité des 2'-*C*-méthylnucléosides[222] a montré que le groupement méthyle doit obligatoirement se trouver en position 2' et vers le haut pour une efficacité optimale (EC_{50} = 0.25 µM, IC_{50} = 1.9 µM). En effet, l'activité de la molécule chute

219. (a) Egron, D.; Imbach, J.-L.; Gosselin, G.; Aubertin, A.-M.; Périgaud, C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4564. (b) Beltran, T.; Egron, D.; Pompon, A.; Lefebvre, I.; Périgaud, C.; Gosselin, G.; Aubertin, A.-M.; Imbach, J.-L. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2001**, *11*, 1775.

220. Zhou, X.-J.; Pietropaolo, K.; Chen, J.; Khan, S.; Sullivan-Bólyai, J.; Mayers, D. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2011**, *55*, 76.

221. (a) Cretton-Scott, E.; Perigaud, C.; Peyrottes, S.; Licklider, L.; Camire, M.; Larsson, M.; La Colla, M.; Hildebrand, E.; Lallos, L.; Bilello, J.; McCarville, J.; Seifer, M.; Liuzzi, M.; Pierra, C.; Badaroux, E.; Gosselin, G.; Surleraux, D.; Standring, D. N. *J. Hepatol*. **2008**, *48, Supplement 2*, S220. (b) Standring, D. N.; Lanford, R.; Cretton-Scott, E.; Licklider, L.; Larsson, M.; Pierra, C.; Gosselin, G.; Perigaud, C.; Surleraux, D.; Mayes, B.; Moussa, A.; Selden, J. *J. Hepatol*. **2008**, *48, Supplement 2*, S30. (c) Standring, D. N.; Lanford, R.; Li, B.; Panzo, R. J.; Seifer, M.; Larsson, M.; Good, S. S.; Zhou, X. J. *J. Hepatol*. **2009**, *50, Supplement 1*, S37.

222. Carroll, S. S.; Olsen, D. B. *Infect. Disord.: Drug Targets* **2006**, *6*, 17.

(EC_{50} > 50 µM, IC_{50} > 50 µM) si le méthyle se trouve vers le bas ou en position 3', de même si on place un groupement éthyle qui est alors trop encombré pour se fixer dans le site actif de la polymérase ou encore si on supprime le groupement hydroxyle en 3'. La nature de la base, par contre, ne modifie pas significativement l'activité du composé.

I.2. Synthèse du 5-(2'-*C*-méthyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide

Le D-arabinose a été protégé par un groupement benzyle[223] en position anomérique en présence d'alcool benzylique et de chlorure d'hydrogène gazeux pour donner le produit attendu **1** avec un rendement de 22%. Devant les faibles rendements obtenus, le chlorure d'hydrogène a ensuite été remplacé par le chlorure d'acétyle. Cela a permis de se placer dans des conditions réactionnelles plus faciles à mettre en œuvre et d'obtenir le benzyl β-D-arabinopyranoside **7** avec un rendement de 96%. Puis ce dernier a été protégé par un groupement isopropylidène[210] en position 3 et 4 en présence de diméthoxypropane et d'acide para-toluène sulfonique pour donner le synthon **8** avec un rendement de 97%. L'alcool **8** a ensuite été oxydé en présence de dichromate de pyridinium et d'anhydride acétique pour donner la cétone **9** avec un rendement de 93% (Figure 104). L'ajout d'anhydride acétique permet une catalyse acide qui diminue radicalement les temps de réaction.[224]

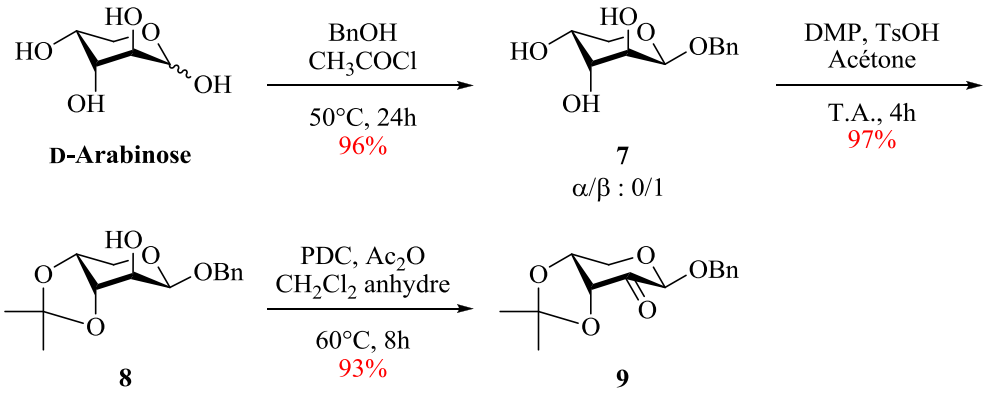


Figure 104 : Synthèse de la cétone **9** à partir du D-arabinose

223. Hansen, A.; Tagmose, T. M., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 697.

224. Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumaran, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1699.

La cétone **9** a ensuite été traitée avec du bromure de méthylmagnésium[209] pour donner le produit méthylé en position 2 de l'arabinose **10** avec un rendement de 69% (Figure 105). La géométrie du composé **9** impose une attaque préférentielle des nucléophiles sur la face *Si* du carbonyle comme l'ont montré Mulzer *et al*.[225] conduisant ainsi à l'addition du méthyle en position β.

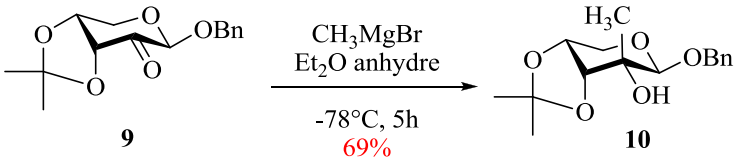


Figure 105 : Synthèse du produit méthylé **10** à partir de la cétone **9**

Une fois le produit méthylé **10** obtenu, deux méthodes de déprotection ont été utilisées (Figure 106). Une débenzylation de la position anomérique a été réalisée par hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon et de H_2 pour conduire au produit **11** avec un rendement de 59%. Le groupement isopropylidène en 3 et 4 aurait ensuite pu être hydrolysé mais nous n'avons finalement pas continué dans cette voie car le rendement était limité. En effet, malgré des temps de réaction et des quantités de catalyseur plus importants, le produit de départ n'a jamais pu être consommé totalement. Une deuxième voie a été empruntée, consistant à inverser ces deux étapes, en commençant par le clivage de l'isopropylidène en 3 et 4 en présence d'acide acétique en milieu aqueux pour obtenir le composé **12** avec un rendement de 81%. Nous avons continué dans cette voie car elle présente de meilleurs rendements que celle impliquant de commencer par la débenzylation.

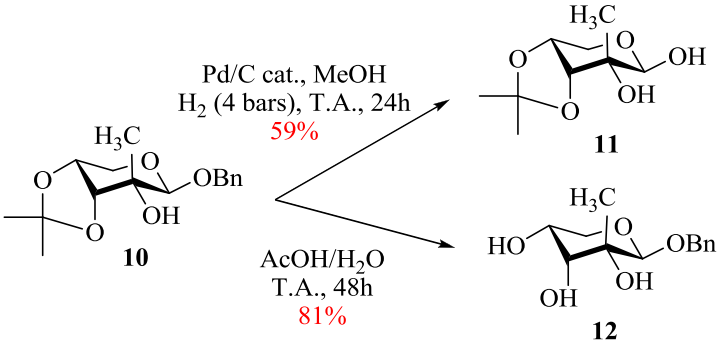


Figure 106 : Déprotection du produit méthylé **10**

225. (a) Mulzer, J.; Angermann, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2843. (b) Mulzer, J.; Kappert, M.; Huttner, G.; Jibril, I. *Angew Chem.* **1984**, *96*, 726.

Le produit benzylé **12** a ensuite été déprotégé selon plusieurs méthodes (Tableau 4).

Tout d'abord, une débenzylation en position 1 a été effectuée en présence de palladium sur charbon mais cette réaction n'était pas complète sur CCM et les produits attendus n'ont donc pas été isolés. Parallèlement, de meilleurs résultats avaient été obtenus au laboratoire en utilisant du chlorure de palladium à la place du palladium sur charbon dans le cas de débenzylations difficiles. Nous n'avons donc pas donné suite aux investigations concernant les premières conditions testées.

L'utilisation du chlorure de palladium a permis d'obtenir un mélange d'isomères non séparables se présentant sous la forme d'une unique tâche sur CCM : l'α-pyranose **α-13a**, le β-pyranose **β-13a**, l'α-furanose **α-13b** et le β-furanose **β-13b** (dans des proportions de 33%, 16%, 42% et 9% soit un ratio 49:51 pour les formes pyranose/furanose) avec un rendement global de 82% (Figure 107).

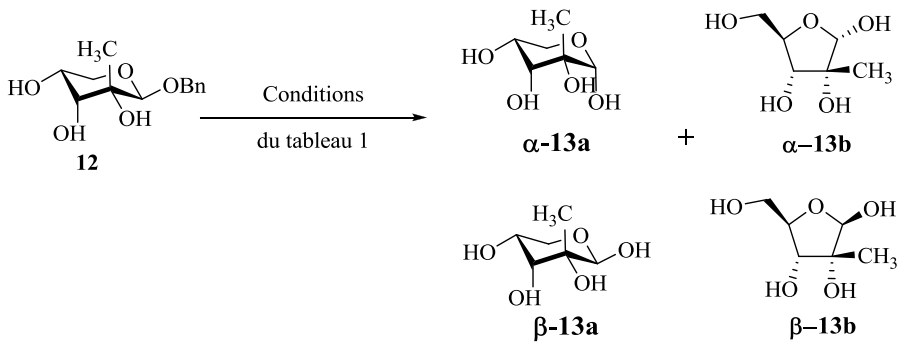


Figure 107 : Débenzylation de **12**

Méthodes de débenzylation	Rendements	Ratio des isomères α-furanose/β-furanose/α-pyranose/β-pyranose
H_2, Pd/C (0.12 eq), 4 bars, T.A., 3 jours	20%	-
H_2, $PdCl_2$ (0.2 eq), 4 bars, T.A., 12h	82%	42/9/33/16
H_2O/H_2SO_4, 120°C, 6h	99%	26/20/26/28

Tableau 4 : Essais de débenzylation de **12**

Nous avons finalement utilisé une dernière série de conditions décrites par Burger *et al.*[209] Le sucre **12** a été hydrolysé en présence d'acide sulfurique dans l'eau pour conduire quantitativement au même mélange d'isomères dans des proportions respectives de 26%, 28%,

26% et 20% pour les formes **α-13a**, **β-13a**, **α-13b** et **β-13b** (soit un ratio de 54:46 pour les formes pyranose/furanose). Les proportions sont conformes à celles décrites par Burger *et al.* qui ont montré que le pourcentage de forme furanose augmente avec l'encombrement du groupement introduit sur le sucre en position 2.

Les pourcentages respectifs de chaque isomère ont été déterminés par RMN à l'aide des intégrations du 2-*C*-méthyle en RMN ^{1}H (Figure 108). L'existence des quatre isomères dans le mélange est surtout visible en RMN ^{13}C où tous les carbones ont pu être identifiés (Figure 109).

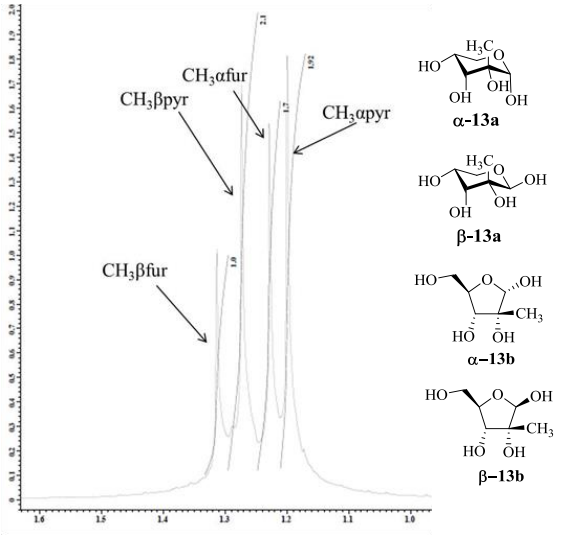


Figure 108 : RMN ^{1}H du mélange d'isomères **α-13a**, **β-13a**, **α-13b** et **β-13b**

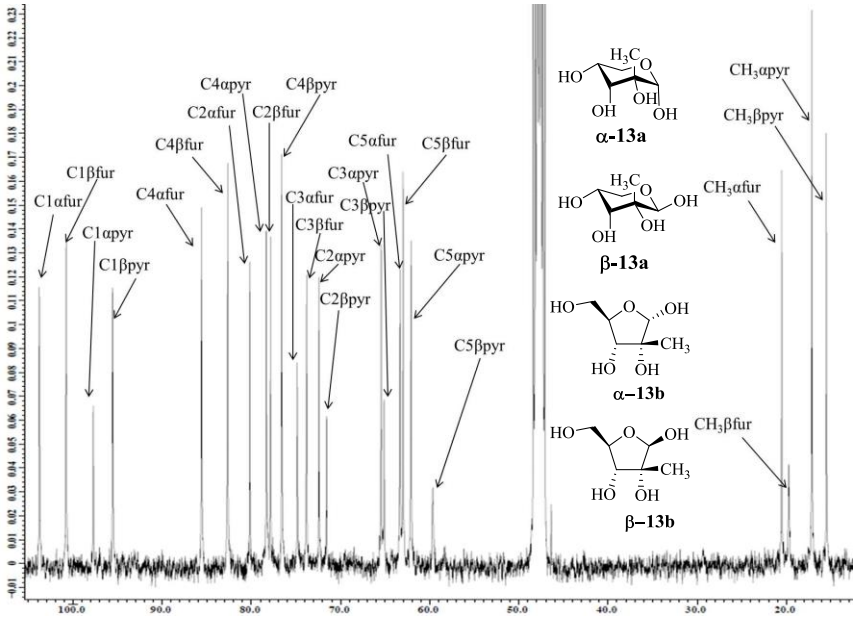


Figure 109 : RMN ^{13}C du mélange d'isomères **α-13a**, **β-13a**, **α-13b** et **β-13b**

En milieu acide, un équilibre se forme entre les formes furanoses (cycle à 4 carbones et 1 oxygène) et pyranoses (cycle à 5 carbones et 1 oxygène), en passant par la forme acyclique du sucre. Le mécanisme de l'équilibre entre les formes furanoses et pyranoses passe par une catalyse en milieu acide, ce qui permet l'ouverture du cycle et la formation d'un carbonyle en position anomérique. Une fois le sucre sous sa forme linéaire, celui-ci peut revenir à sa forme de départ ou évoluer en une autre forme selon l'alcool qui réagira sur le carbonyle nouvellement formé.

Le mélange a ensuite été protégé par un groupe isopropylidène nécessaire pour pouvoir effectuer la réaction d'alcynylation ultérieure. En effet, la présence d'un groupement participant en position 2 empêche cette réaction et conduit à la formation d'un acétal cyclique[128]. Celui-ci résulte de l'addition de l'organoindium sur l'acétoxonium intermédiaire, formé par la participation du groupement acétate en position 2. En effet, il a déjà été décrit par Wyatt[226] que, contrairement à la glycosylation, les allénylstannanes s'additionnent sur le carbénium et non pas sur le carbone anomérique en présence d'acide de Lewis.

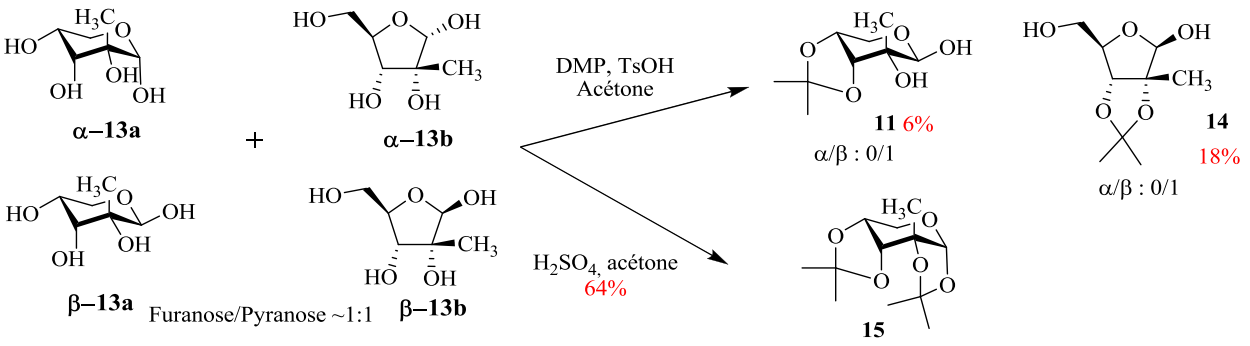
Selon les conditions opératoires décrites dans la Figure 110, différents produits ont été obtenus suite à la protection par un groupement isopropylidène du mélange **13**. L'utilisation de diméthoxypropane en présence d'acide para-toluène sulfonique a conduit à un grand nombre de produits. Après séparation, nous avons pu isoler le produit attendu **14** (anomère β) sous forme furanose avec un rendement de 18%, la forme pyranose **11** (anomère β) avec un rendement de 6%, ainsi que 50% de produit de départ **13**.

D'autres conditions mises au point au laboratoire ont ensuite été utilisées. En présence d'acide sulfurique dans l'acétone, seul le produit **15** a été obtenu avec un rendement de 64%.

Finalement, le composé **14** est obtenu avec un rendement de 9% sur 7 étapes. Cependant, les difficultés rencontrées lors de l'obtention d'un mélange d'isomères du sucre **13** rendent cette stratégie de synthèse peu efficace et nous avons préféré l'abandonner.

Suite à ces problèmes, nous n'avons donc pas pu synthétiser le composé cible 5-(2'-*C*-méthyl-*β*-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide ($R_1 = CH_3$, $R_2 = OH$, $R = NH_2$) par cette méthode et nous avons décidé de continuer en changeant le produit de départ (cf. Chapitre 2, I).

226. Chan, K. L.; Coumbarides, G. S.; Islam, S.; Wyatt, P. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 61.



Méthode de protection	Rendement du composé 14 attendu
DMP, TsOH.H_2O, acétone, 12h, T.A.	18%
H_2SO_4, acétone, 24h, T.A.	0%

Figure 110 : Formation du composé **14**

II. Les nucléosides 2'-*C*-trifluorométhyle

II.1. Intérêt des 2'-*C*-trifluorométhylnucléosides

La modification du sucre envisagée pour la synthèse *C*-nucléosides analogues de la Ribavirine (Figure 111) est l'introduction d'un groupement CF_3 en position 2' du ribose (R_1 = CF_3, R_2 = OH, R = NH_2).

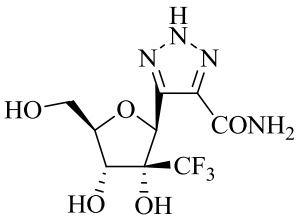


Figure 111 : Cible analogue de la Ribavirine

Les groupements trifluorométhyles sont utilisés en chimie médicinale depuis que Lehmann[227] a rapporté en 1928 les premières activités biologiques d'aromatiques trifluorométhylés sur le système nerveux mais la recherche sur ce sujet n'est devenue plus intense que quelques dizaines

227. Lehmann, F. *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol*. **1928**, *130*, 250.

d'années plus tard.[228] Ce groupement est souvent utilisé comme bioisostère des groupements nitriles ou chlorures, permettant ainsi d'ajuster la sélectivité, la biodisponibilité, la toxicité ou encore le mode d'action d'un composé. De plus, les trifluorométhyles ont une électronégativité assez importante, intermédiaire entre celle des chlores et des fluors,[229] et de fait ont un fort potentiel inductif électroattracteur. Plusieurs médicaments connus contiennent de tels groupements comme l'antirétroviral Efavirenz contre le VIH, l'antidépresseur Prozac ou encore l'anti-inflammatoire non stéroïdien Célécoxib (Figure 112).

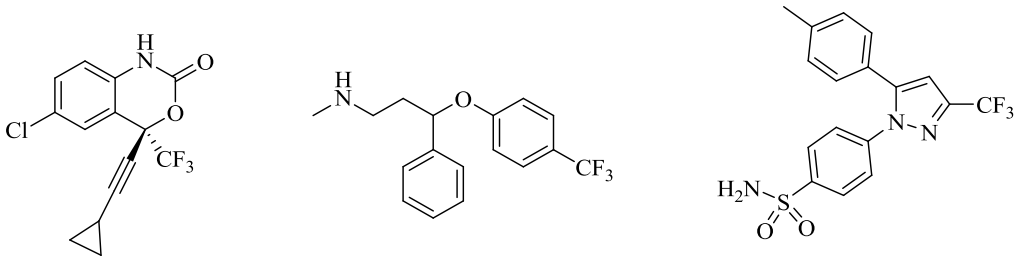


Figure 112 : Principes actifs trifluorométhylés

Les trifluorométhyles ont également la propriété de diminuer la basicité des amines (Figure 113) et ainsi d'augmenter la lipophilie d'une molécule, lui donnant ainsi une meilleure affinité pour les membranes. Ils augmentent aussi la stabilité métabolique de la molécule lui conférant ainsi une meilleure biodisponibilité et peuvent promouvoir des interactions spécifiques avec des enzymes ou des récepteurs.

Figure 113 : Effet des trifluorométhyles sur la basicité des amines

De la même manière que pour les analogues 2'-*C*-méthylnucléosides, les 2'-*C*-trifluorométhylnucléosides peuvent agir en tant qu'inhibiteurs compétitifs de l'ARN polymérase ARN-dépendante par leur action de terminateur de chaîne. En effet, Piccirilli *et al.*[230] ont montré que le mécanisme de cette terminaison passe par la formation d'un oxanion en C2' qui attaque la liaison phosphate entre les deux nucléosides de la chaîne d'ARN (Figure

228. Yale, H. L. *J. Med. Chem.* **1959**, *1*, 121.

229. True, J. E.; Thomas, T. D.; Winter, R. W.; Gard, G. L. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4437.

230. Ye, J.-D.; Li, N.-S.; Dai, Q.; Piccirilli, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3714.

114). Cependant, cette capacité terminatrice de chaîne est d'autant plus faible que le substituant en C2' est électroattracteur, diminuant ainsi la réactivité de l'oxanion en le stabilisant.

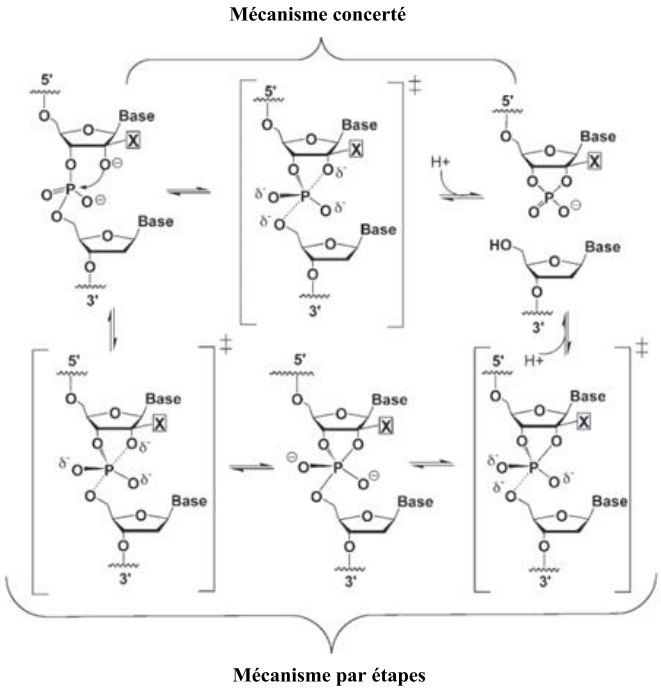


Figure 114 : Mécanisme de la terminaison des chaînes d'ARN

Ainsi, l'insertion d'un trifluorométhyle en position C2' pourrait diminuer l'activité biologique de la molécule, comme le montrent Olsen *et al.*[222] qui ont comparé les concentrations efficaces médianes des 2'-*C*-méthyladénosines (EC_{50} = 0.25 µM) et des 2'-*C*-trifluorométhyladénosines (EC_{50} > 50 µM).

C'est pourquoi, les trifluorométhyles ont été incorporés dans des nucléosides. Les 2'-*C*-trifluorométhylnucléosides représentent des challenges synthétiques du fait de la relation *cis* entre l'hétérocycle et l'encombrant groupement électroattracteur CF_3.

Pourtant, à notre connaissance, il n'y a que très peu d'exemples dans la littérature de la synthèse de ces composés. En 2003, Roberts *et al.*[231] ont breveté quelques 2'-*C*-trifluorométhylnucléosides actifs contre le virus de l'hépatite C (Figure 115).

231. Roberts, C. D.; Dyatkina, N. B.; Keicher, J. D.; Liehr, S. J. R.; Hanson, E. J. (Genelabs Technologies Inc., U. S.). *Nucleoside Derivatives for Treating Hepatitis C Virus Infection*, Patent WO 03/093290 A2, **2003**

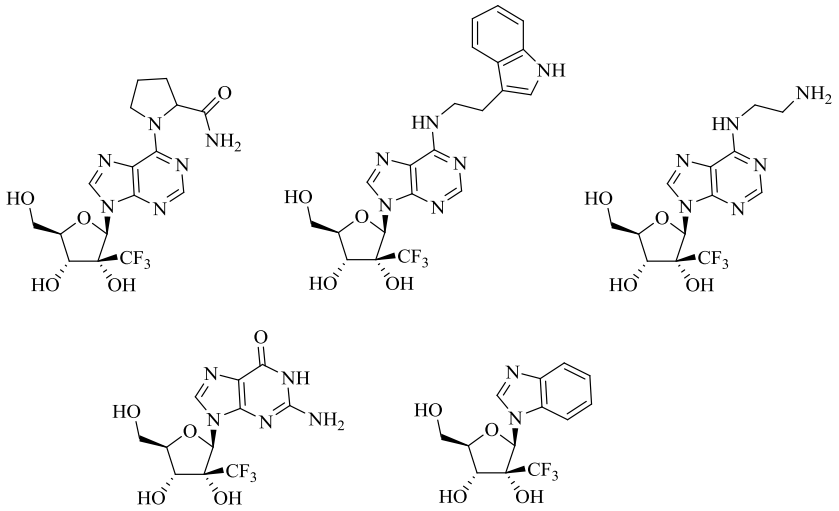


Figure 115 : Quelques 2'-*C*-trifluorométhylnucléosides brevetés par Roberts *et al.*

En 2010, Tomiyama *et al.*[232] se sont également intéressés à cette famille de composés pour leurs activités biologiques et en ont breveté plusieurs dont quelques *C*-nucléosides (Figure 116).

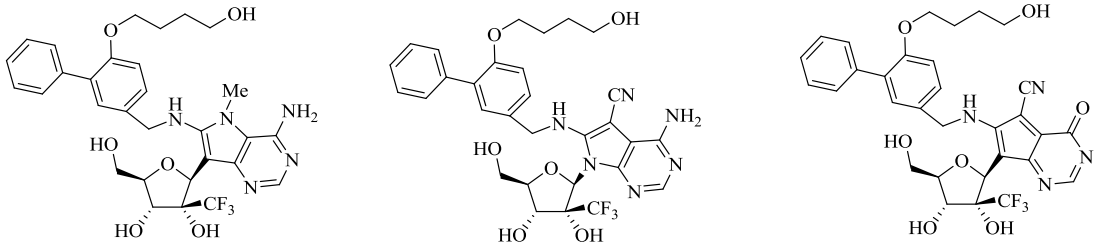


Figure 116 : Quelques 2'-*C*-trifluorométhylnucléosides brevetés par Tomiyama *et al.*

On trouve aussi cette fonctionnalisation sur les nucléotides décrits par Sommadossi *et al.*[233] avec des bases nucléiques variées (Figure 117).

232. Tomiyama, H.; Tokuzaki, K.; Iwai, Y. (Kotobuki Pharmaceutical Co., L., Japan). *Substituted Amine Derivative and Medicinal Composition Comprising Same as the Active Ingredient*, Patent WO 2010/027005 A1, **2010**

233. Sommadossi, J.-P.; Lacolla, P. (Novorio Pharmaceuticals Limited and Universita degli studi di Cagliari). *Methods and Compositions for Treating Flaviviruses and Petiviruses*, Patent WO 01/092282 A2, **2001**

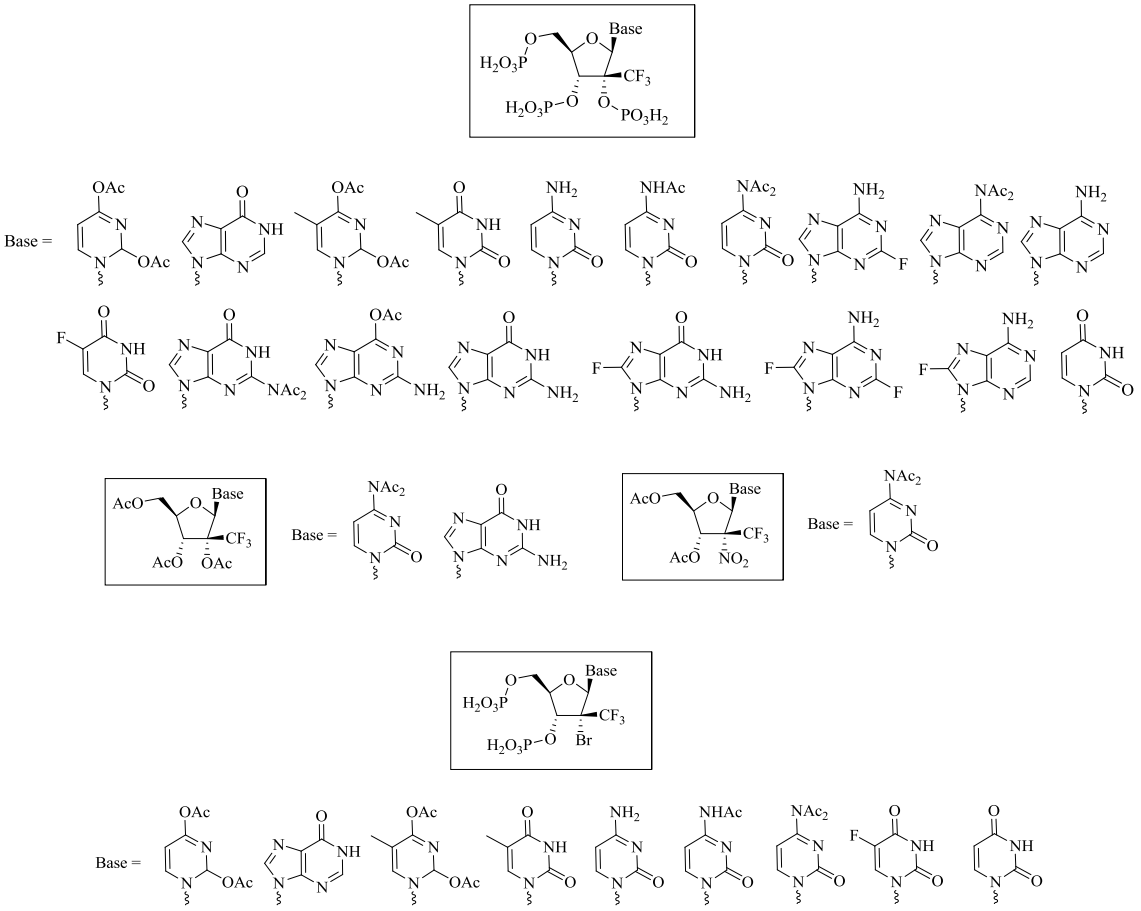
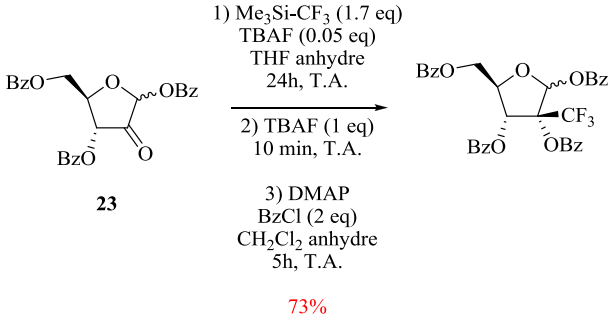


Figure 117 : Quelques 2'-*C*-trifluorométhylnucléosides brevetés par Sommadossi *et al.*

Dans la littérature, il n'existe que peu d'exemples de synthèse des 2'-*C*-trifluorométhylnucléosides. L'installation du groupement trifluorométhyle est identique à la stratégie de synthèse que nous avons utilisée ici ; les différences se font au niveau des groupements protecteurs mis en place avant l'étape de glycosylation. Ainsi, Li *et al.*[234] ne déprotègent pas les groupements benzoyle et obtiennent le 1,2,3,5-tétra-*O*-benzoyl-2-*C*-β-trifluorométhyl-α-D-ribofuranose (Figure 118).

234. Li, N.-S.; Tang, X.-Q.; Piccirilli, J. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1025.



23

Figure 118 : Méthode de Li *et al.* pour la synthèse de 2'-*C*-trifluorométhylnucléosides

La glycosylation effectuée directement sur ce composé dans les conditions de Vorbrüggen n'est pas très efficace et requière des températures inhabituellement élevées (supérieures à 120°C) et des temps de réaction très longs (Figure 119). Ceci est probablement dû au fait que le groupement trifluorométhyle gène l'approche du nucléophile. En effet, en étudiant les rayons de Van der Waals, on constate qu'un tel groupement occupe deux à trois fois plus de place qu'un groupement méthyle[235] et la gêne stérique engendrée est proche de celle d'un groupement isopropyle ou même d'un groupement *tert*-butyle.[236] De plus, le caractère électroattracteur du groupement trifluorométhyle déstabilise l'intermédiaire carbocationique qui se forme en C1.

Une autre méthode de glycosylation est l'addition sur le bromure d'une base persilylée selon une substitution nucléophile d'ordre 2 avec une assistance des ions mercure^{II} (Figure 119).

Les 2'-*C*-trifluorométhylnucléosides peuvent également être synthétisés par modification d'un nucléoside préformé,[231] l'oxydation de l'alcool en C2 et la trifluorométhylation par le réactif de Ruppert ont alors lieu une fois la base installée.

235. Seebach, D. Angew Chem., Int. Ed. Engl. **1990**, 29, 1320.

236. (a) Smart, B. E.; Middleton, W. J. J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 4982. (b) Mosher, H. S.; Stevenot, J. E.; Kimble, D. O. J. Am. Chem. Soc. **1956**, 78, 4374. (c) Veeraraghavan Ramachandran, P.; Teodorovic, A. V.; Brown, H. C. Tetrahedron **1993**, 49, 1725.

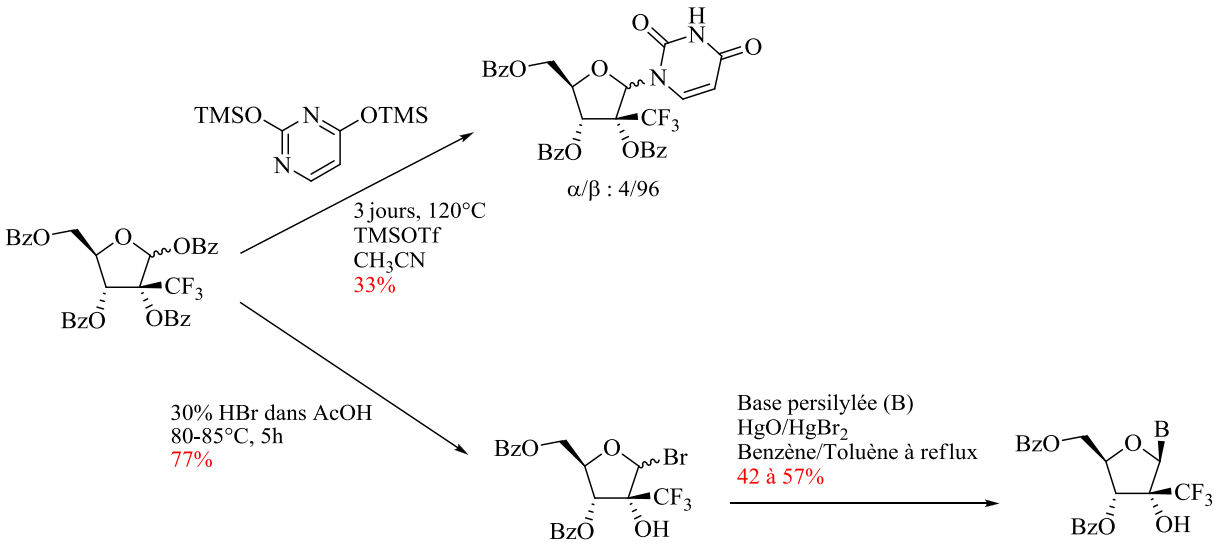


Figure 119 : Méthodes de glycosylation pour l'obtention des 2'-*C*-trifluorométhylnucléosides

Schmit[237] a utilisé un autre groupement protecteur pour l'alcool en α du groupement trifluorométhyle : du thionoformate de pentafluorophényle avant de désoxygéner cette position pour finalement effectuer la glycosylation avec une base persilylée (Figure 120).

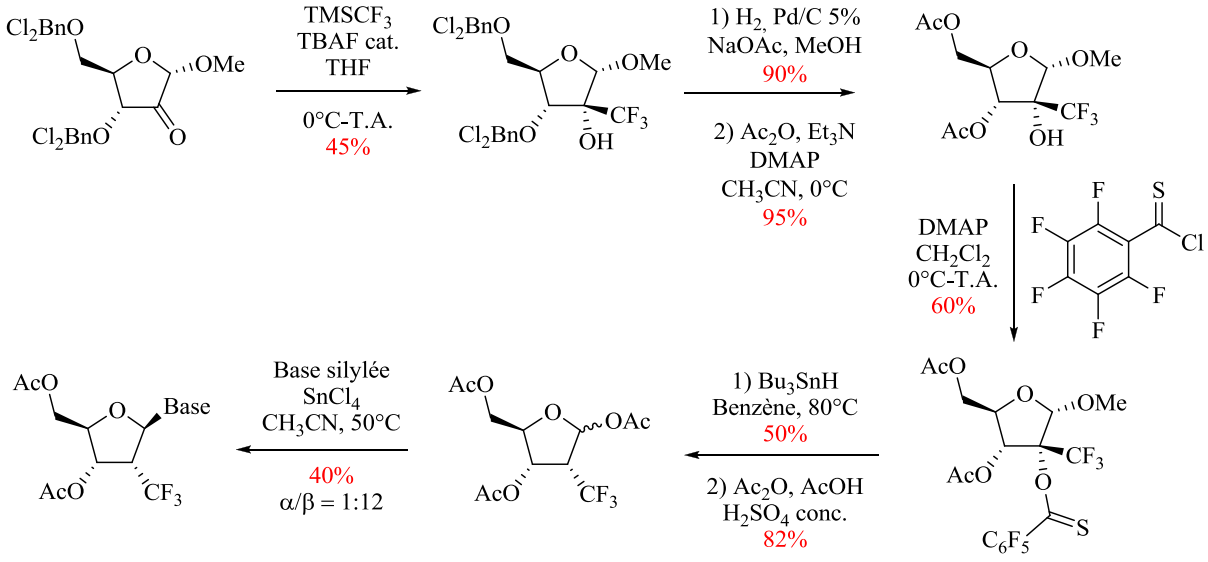


Figure 120 : Utilisation du thionoformate de pentafluorophényle pour protéger l'alcool en C2

237. Schmit, C. *Synlett* **1994**, *1994*, 241.

II.2. Synthèse du 5-(2'-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide

La cétone **3** obtenue précédemment a d'abord été traitée par le réactif de Ruppert-Prakash[238] (le trifluorométhyltriméthylsilane) en présence de fluorure de tétrabutylammonium[209] (TBAF) en quantité catalytique mais devant la faible conversion de la réaction d'autres conditions opératoires ont été utilisées. En effet, il a été montré que le TBAF est très hygroscopique (il contient 4-7% d'eau d'après Sigma Aldrich) et peu stable à la température,[239] contrairement au trifluorodiphénylstannate de tétrabutylammonium, moins nucléophile et moins hygroscopique, qui permet d'avoir une meilleure réactivité dans les réactions de fluoration, notamment quand le dichlorométhane est utilisé comme solvant.[240]

La cétone **9** a donc été traitée par le réactif de Ruppert-Prakash en présence de trifluorodiphénylstannate de tétrabutylammonium puis dans un second temps, le produit obtenu a été traité par le fluorure de tétrabutylammonium pour donner le composé **16** avec un rendement de 77% (Figure 121). Ces conditions ayant conduit à de meilleurs rendements que les premières testées, nous avons donc continué dans cette voie.

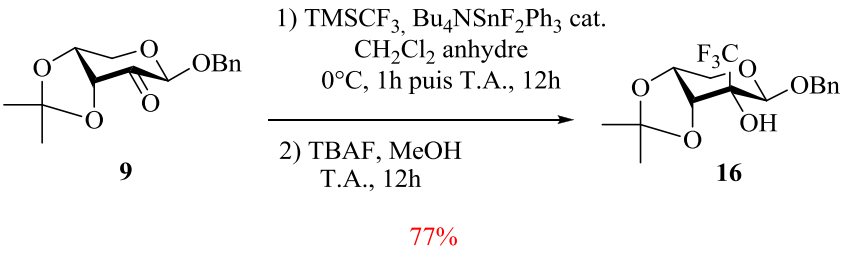


Figure 121 : Synthèse du produit trifluorométhylé **16** à partir de la cétone **9**

Le produit **16** obtenu est ensuite déprotégé en présence d'acide acétique dans l'eau pour conduire au produit **17** avec un rendement de 88% (Figure 122).

238. Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757.

239. Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7381.

240. Lavaire, S.; Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 213.

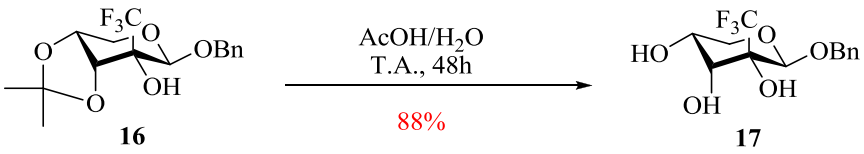
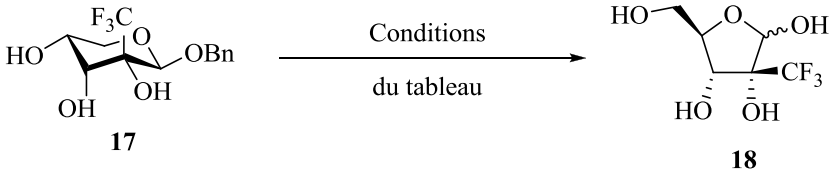


Figure 122 : Synthèse du benzyl 2-*C*-trifluorométhyl-β-D-arabinopyranoside **17** à partir du produit **16**

Afin de débenzyler le produit **17** (Figure 123), deux méthodes ont été utilisées. Dans un premier temps une hydrogénation en présence de chlorure de palladium a été réalisée mais le produit de départ est récupéré en totalité. Puis une seconde méthode utilisant l'acide trifluoroacétique dans l'eau, nous a permis d'obtenir le produit souhaité **18** mais en quantité très faible.



Méthode de débenzylation	Rendements
H_2, $PdCl_2$, 4 bars, T.A., 24h	0%
TFA/H_2O, reflux, 5 jours	Traces

Figure 123 : Débenzylation de **17**

Ainsi, comme pour l'introduction du groupement méthyle, les problèmes se posent au moment de la débenzylation qui doit nous permettre d'obtenir les formes furanoses désirées en partant de composés pyranosiques.

Suite à ces problèmes, nous n'avons donc pas pu continuer dans cette voie et synthétiser le composé cible 5-(2'-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide (R_1 = CF_3, R_2 = OH, R = NH_2) par cette méthode. Un produit de départ directement sous forme furanosique est envisagé pour la synthèse de ce composé.

III. Conclusion

La stratégie de synthèse divergente à partir du D-arabinose (Figure 124) ne s'est pas averée efficace pour conduire au 5-(2'-*C*-méthyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide ou au 5-(2'-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide.

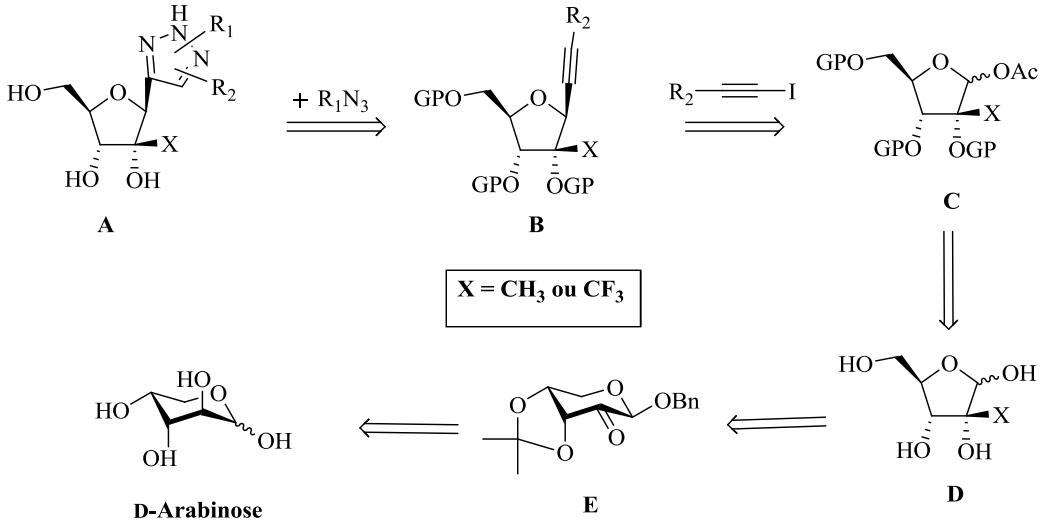


Figure 124 : Rétrosynthèse des 5-(2'-*C*-méthyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide et 5-(2'-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide

Dans le cas du 5-(2'-*C*-méthyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide, le composé **D** a pu être obtenu mais uniquement sous la forme d'un mélange de 4 isomères α, β, pyranose, furanose ce qui a rendu compliquée la suite de la synthèse. La reprotection par un groupement isopropylidène n'a pas permis de déplacer les équilibres vers la forme ribofuranose désirée.

Dans le cas du 5-(2'-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide, l'étape finale de débenzylation n'a pas permis d'obtenir le composé **D** désiré.

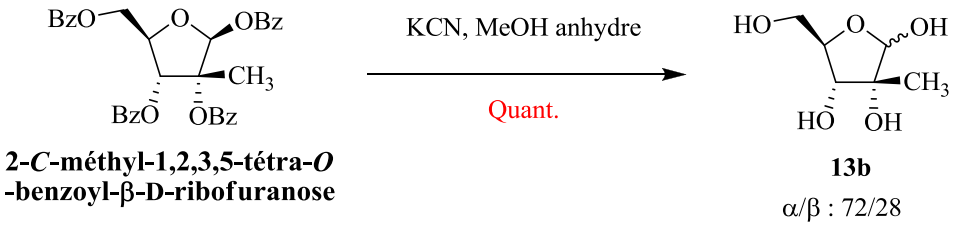
Dans le chapitre II, l'obtention de ces deux cibles à partir de ribofuranoses commerciaux sera discutée.

CHAPITRE 2 :

SYNTHESES A PARTIR DE DERIVES FURANOSIQUES

I. Synthèse du 5-(2'-*C*-méthyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide (27)

Devant la difficulté d'obtenir le sucre libre **13** et ensuite de le reprotéger par les méthodes décrites précédemment, une nouvelle voie a été tentée en partant du 2-*C*-méthyl-1,2,3,5-tétra-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranose commercial. Celui-ci a été déprotégé en présence de cyanure de potassium dans le méthanol[241] pour conduire quantitativement au composé **13b** (α/β 72:28) (Figure 125).

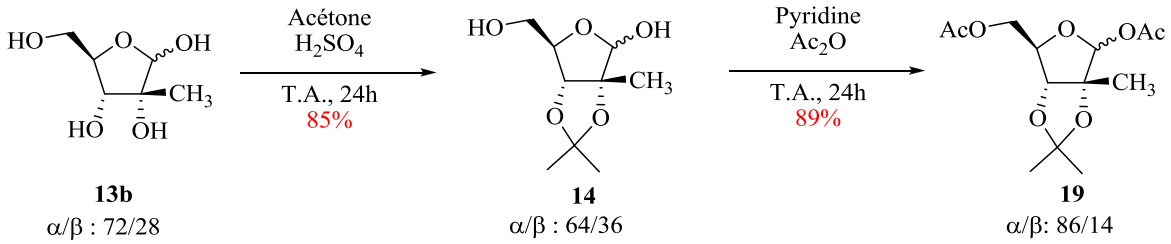


2-*C*-méthyl-1,2,3,5-tétra-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranose

13b
α/β : 72/28

Figure 125 : Synthèse du composé **13b** à partir du 2-*C*-méthyl-1,2,3,5-tétra-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranose

Le sucre **13b** (α/β 72:28) ainsi obtenu a été protégé sous forme d'isopropylidène en présence d'acétone et d'acide sulfurique[241] pour donner le composé **14** (α/β : 64/36) avec un rendement de 67%. Celui-ci a ensuite été protégé sous forme d'acétate en présence d'anhydride acétique et de pyridine pour conduire au sucre protégé **19** (α/β : 86/14) avec un rendement de 89% (Figure 126).



13b
α/β : 72/28

14
α/β : 64/36

19
α/β: 86/14

Figure 126 : Synthèse du composé **19** à partir du sucre **13b**

241. Cook, P.; Ewing, G.; Ewing, D.; Jin, Y.; Lambert, J.; Prhavc, M.; Rajappan, V.; Rajwanshi, V.; Sakthivel, K. (Biota, Inc., AU). *Novel tricyclic nucleosides or nucleotides as therapeutic agents*, Patent US20070135363 A1, June 14, **2007**

Le sucre **19** est ensuite engagé dans l'étape clé d'alcynylation médiée à l'indium. Cette réaction a été initialement testée avec l'iodophénylacétylène[242] qui a montré une bonne réactivité dans ce type de réaction puis avec l'iodopropiolate d'éthyle[243] qui permettra d'accéder aux cibles souhaitées. Ces deux iodures acétyléniques ont été obtenus dans les conditions indiquées sur la Figure 127.

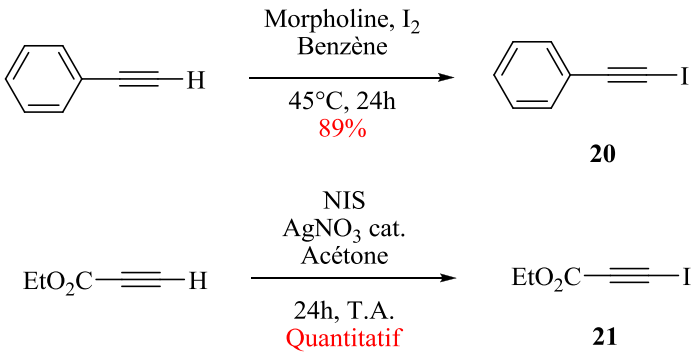


Figure 127 : Synthèse des iodures acétyléniques **20** et **21**

En utilisant l'iodophénylacétylène en présence d'indium métallique, on obtient uniquement le β-*C*-glycoside avec un rendement de 35% (Figure 128).

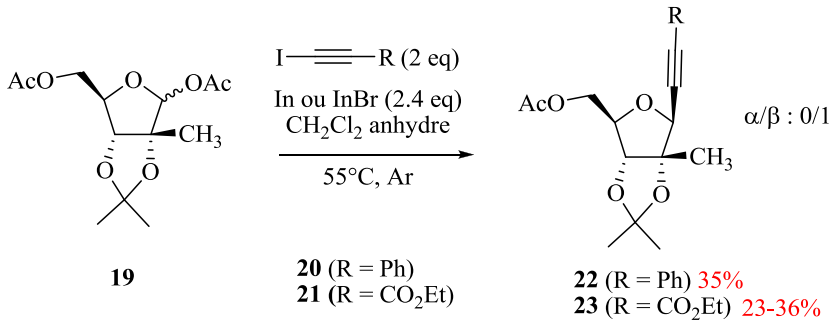


Figure 128 : Alcynylations du composé **19**

Dans le cas de l'iodopropiolate d'éthyle, deux sources d'indium ont été testées (Tableau 5) : l'indium métallique et le bromure d'indium. Les temps de réaction sont plus longs lorsqu'on utilise l'indium métallique mais on observe moins de dégradation qu'avec le bromure d'indium et donc un rendement un peu plus élevé.

242. Picard, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J.; Augé, J. *Synthesis* **2006**, 979.

243. Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 727.

Alcyne	Source d'Indium	Temps de réaction	Rendements
Iodophénylacétylène **20**	In^0	3 jours	35%
Iodopropiolate d'éthyle **21**	In^0	36h	36%
Iodopropiolate d'éthyle **21**	InBr	24h	23%

Tableau 5 : Essais d'alcynylation sur le sucre **19**

Pour pouvoir procéder à l'étape suivante de cycloaddition, l'azoture de benzyle **24** a été synthétisé à partir du bromure de benzyle en présence d'azoture de sodium[244] avec un rendement quantitatif (Figure 129).

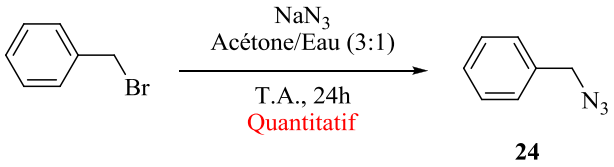


Figure 129 : Synthèse de l'azoture de benzyle **24**

L'alcyne **23** est alors engagé dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'azoture de benzyle **24** pour donner le ribonucléoside **25a/b** avec un rendement de 92% sous forme d'un mélange de régioisomères (Figure 130).

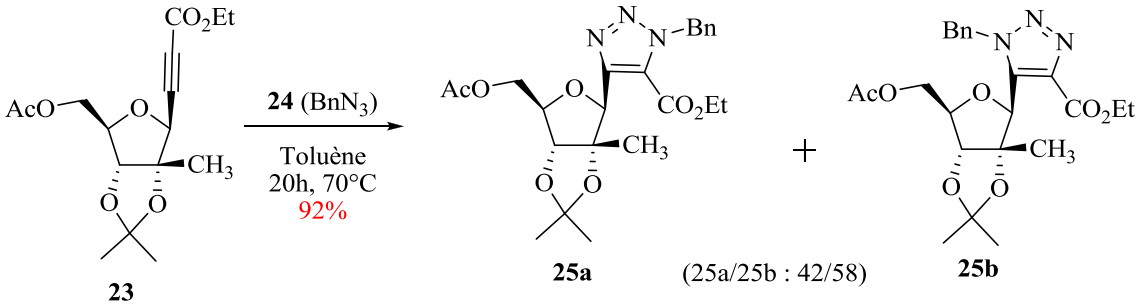


Figure 130 : Synthèse du ribonucléoside **25a/b**

244. Sá, M. M.; Ramos, M. D.; Fernandes, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11652.

Le mélange **25a/b** ainsi obtenu n'est pas séparé et est utilisé tel quel dans la réaction suivante d'aminolyse. Le produit est ainsi traité par de l'ammoniac gazeux dans le méthanol pour conduire au mélange d'amides **26a/b** avec un rendement de 60% (Figure 131).

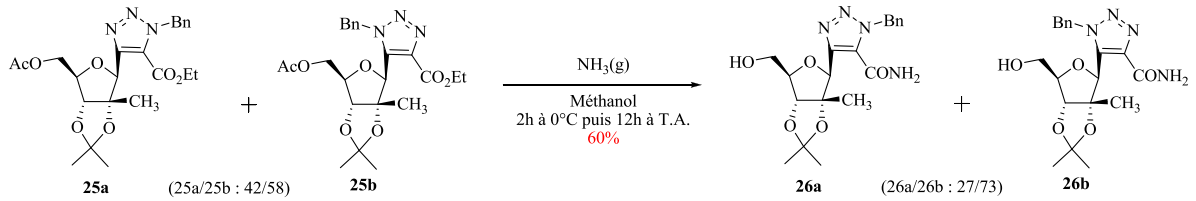


Figure 131 : Aminolyse du mélange **25a/b**

Le mélange d'amides **26a/b** ainsi obtenu a ensuite été hydrogéné en présence de chlorure de palladium pour donner le nucléoside **27** sous forme d'un unique isomère avec un rendement de 75% (Figure 132).

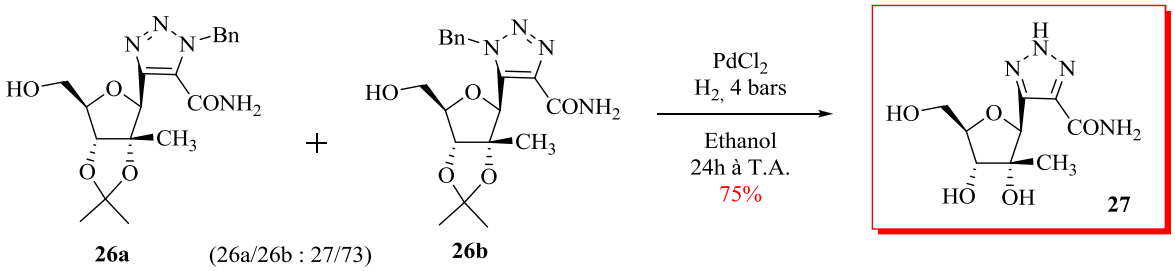


Figure 132 : Synthèse du 5-(2'-*C*-méthyl-*β*-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide **27**

Ainsi un premier composé cible a pu être synthétisé (R_1 = CH_3, R_2 = OH, R = NH_2) avec un **rendement global de 9% sur 7 étapes**. Il a été envoyé à nos collaborateurs au Brésil (Pr A. Tanuri et Dr Leandro Soter de Mariz e Miranda de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro) pour être soumis à des tests biologiques.

II. Synthèse du 5-(2'-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide

Devant le problème de l'hydrogénolyse en 1, la voie précédente n'est pas envisageable pour accéder aux cibles 2'-*C*-trifluorométhyles, c'est pourquoi une nouvelle stratégie a été envisagée (Figure 133).

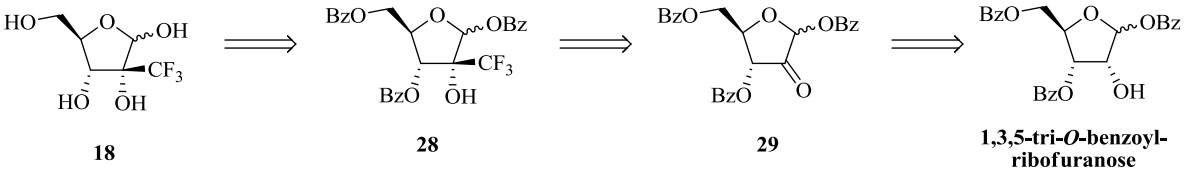


Figure 133 : Rétrosynthèse pour l'obtention du composé **18**

Le 1,3,5-tri-*O*-benzoylribofuranose commercial a d'abord été traité par du périodinane de Dess-Martin pour donner la cétone **29** avec un rendement de 97% (Figure 134).

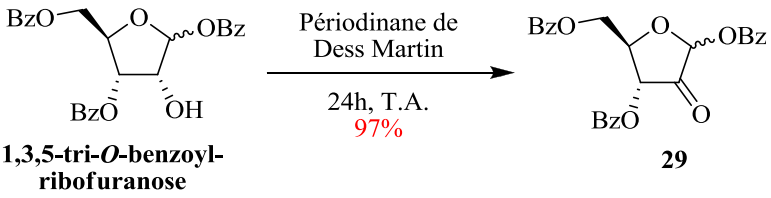


Figure 134 : Oxydation du 1,3,5-tri-*O*-benzoylribofuranose

Cette oxydation a d'abord été réalisée avec du réactif de Dess-Martin commercial disponible au laboratoire, puis en raison de coûts élevés, avec du périodinane que nous avons synthétisé en deux étapes à partir de l'acide 2-iodobenzoïque avec un rendement global de 86% (Figure 135).

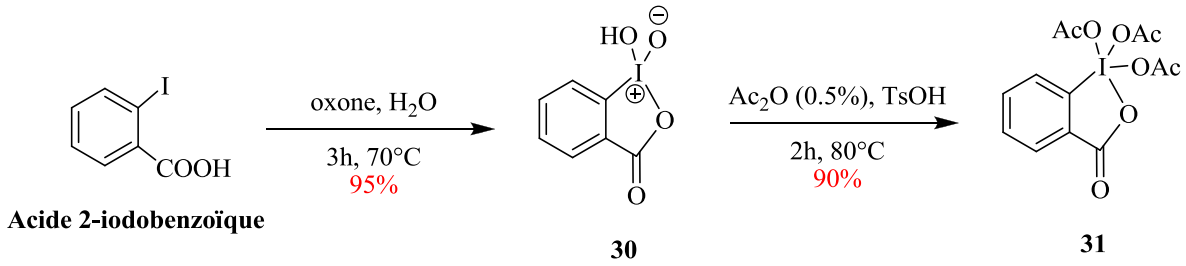


Figure 135 : Synthèse du périodinane de Dess-Martin **31**

L`étape clé de cette synthèse est la trifluorométhylation nucléophile de la cétone avec le réactif de Ruppert, catalysée par CsF, dont le mécanisme est présenté sur la Figure 136. L'ion fluorure de CsF réagit sur le triméthylsilyltrifluorométhane pour libérer l'anion trifluorométhyle qui s'additionne sur la cétone. L'alcoolate ainsi généré est piégé par le groupement silylé ; il est donc nécessaire dans un deuxième temps de déprotéger l'alcool par le CsF.

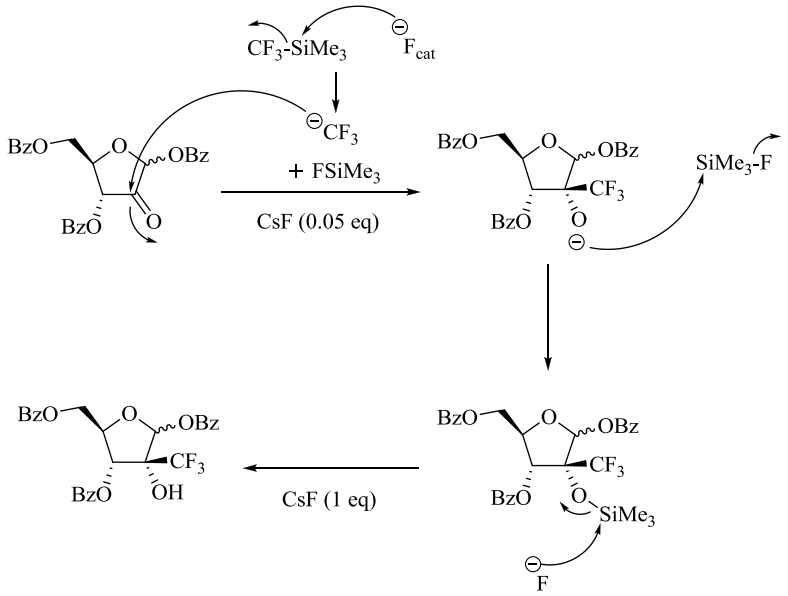


Figure 136 : Mécanisme de fluoration par le réactif de Ruppert

La cétone **29** est donc traitée dans ces conditions pour donner le composé **28** avec un rendement de 65% (Figure 137). Cette même réaction réalisée avec le TBAF (à la place de CsF) n'a pas conduit au produit trifluorométhylé. Ceci est probablement dû au fait que le TBAF est hydraté. En effet, l'utilisation du fluorure de césium est préférée car celui-ci est d'une part moins hygroscopique que le TBAF et d'autre part fortement dissocié ce qui lui confère une plus forte réactivité. Le CsF est donc une bonne alternative au TBAF lorsque la réaction nécessite des ions fluorures anhydres.[245]

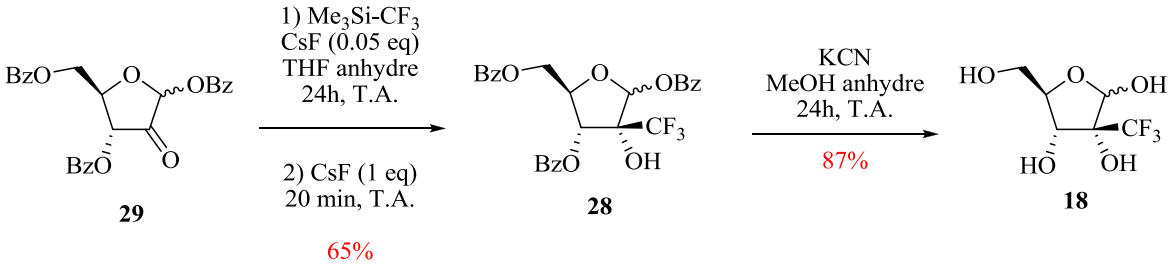


Figure 137 : Synthèse du sucre libre **18** à partir de la cétone **29**

Le produit **28** est ensuite déprotégé dans le méthanol en présence d'une quantité catalytique de KCN[241] pour donner le produit désiré **18** avec un rendement de 87%.

L'étape suivante a pour but la protection des alcools en 2 et 3 par un groupement isopropylidène (Figure 138). Malheureusement, les conditions testées se sont révélées infructueuses. En effet,

245. Dubinina, G. G.; Brennessel, W. W.; Miller, J. L.; Vicic, D. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 3933.

la présence du groupement fluoré semble désactiver la position C2 et rend impossible cette réaction.

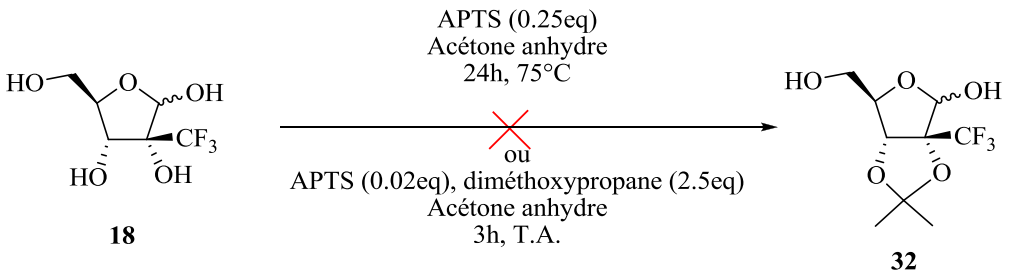


Figure 138 : Essais de protection des alcools en 2 et 3 de **18**

A notre connaissance, le groupement protecteur isopropylidène n'a jamais été installé en α d'un trifluorométhyle sur ce type de molécule.

Suite à ces problèmes, nous n'avons donc pas pu continuer dans cette voie et synthétiser le composé cible 5-(2'-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide (R_1 = CF_3, R_2 = OH, R = NH_2).

III. Les nucléosides 2'-désoxy-2',2'-difluoro

III.1. Intérêt des 2'-désoxy-2',2'-difluoronucléosides

La modification du sucre envisagée pour la synthèse d'analogues carbonés de la Ribavirine (Figure 139) est l'introduction d'un groupement gem-difluoro en position 2' du ribose (R_1 = R_2 = F, R = NH_2).

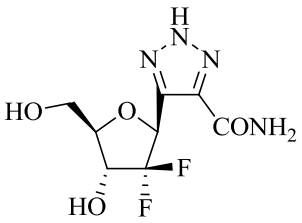


Figure 139 : Cible analogue de la Ribavirine

Parmi les molécules connues d'intérêt biologique, le 2'-désoxy-2',2'-difluoronucléoside le plus représentatif est la Gemcitabine.

La Gemcitabine (2'-désoxy-2',2'-difluorocytidine) est un nucléoside utilisé dans le traitement des cancers.[246] Il a été synthétisé pour la première fois en 1988 par Hertel *et al.*[247] et représente un traitement de première intention pour les cancers du pancréas et les carcinomes du poumon non à petites cellules.[248] Lors de tests d'inhibition de la réplication d'un réplicon d'ARN du VHC, il a montré une IC_{50} de 0.07µM.[249]

La synthèse démarre du D-mannitol qui est transformé en (R)-2,3-*O*-isopropylidèneglycéraldéhyde par la méthode de Baer et Fischer[250] puis couplé avec le bromodifluoroacétate d'éthyle dans les conditions de Reformatsky pour donner le 2,2-difluoro-3-hydroxy-3-(2,2-diméthyl-l,3-dioxolan-4-y1)propionate d'éthyle sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. L'isomère (R) est ensuite soumis à une hydrolyse en présence de Dowex 50W ce qui retire le groupement isopropylidène et ferme le cycle pour conduire au 2-désoxy-2,2-difluoro-l-oxoribose. Ce dernier est ensuite protégé en positions C3 et C5 par des groupements tert-butyldiméthylsilyle, puis la cétone est réduite en présente de DIBAH et l'alcool ainsi formé est protégé par un groupement mésylate pour donner le 3,5-bis-*O*-(tert-butyldiméthylsilyl)-1-*O*-(méthanesulfonyl)-2-désoxy-2,2-difluororibose. Finalement, la condensation de celui-ci avec de la cytosine triméthylsilylée dans le dichloroéthane en présence de triméthylsilyltriflate conduit à la Gemcitabine (Figure 140).

La Gemcitabine est commercialisée sous le nom de Gemzar® par Eli Lilly and Co depuis 1996. Le traitement par cette molécule est limité par une déamination rapide en son dérivé uracil inactif, ce qui implique une demi-vie très courte après injection intraveineuse.[251] Ainsi des doses importantes sont nécessaires pour conserver une activité thérapeutique ce qui contribue à de sévères effets secondaires.[252]

246. Gesto, D. S.; Cerqueira, N. M.F.S.A.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 1076.

247. Hertel, L. W.; Kroin, J. S.; Misner, J. W.; Tustin, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2406.

248. (a) Voutsadakis, I. A. *World J. Gastrointest. Oncol.* **2011**, *3*, 153. (b) Ramalingam, S.; Belani, C. *Oncologist* **2008**, *13*, 5. (c) Burris, H. A.; Moore, M. J.; Andersen, J.; Green, M. R.; Rothenberg, M. L.; Madiano, M. R.; Cripps, M. C.; Portenoy, R. K.; Storniolo, A. M.; Tarassoff, P.; Nelson, R.; Dorr, F. A.; Stephens, C. D.; VanHoff, D. D. *J. Clin. Oncol.* **1997**, *15*, 2403.

249. Devos, R.; Dymock, B. W.; Hobbs, C. J.; Jiang, W.-R.; Martin, J. A.; Merrett, J. H.; Najera, I.; Shimma, N.; Tsukuda, T. (F. Hoffmann-La Roche AG). *Nucleoside derivates*, Patent WO 02/18404 A2, **2002**

250. (a) Baer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 338. (b) Baer, E.; Grosheintz, J. M.; Fischer, H. O. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2607.

251. (a) Abbruzzese, J. L.; Grunewald, R.; Weeks, E. A.; Gravel, D.; Adams, T.; Nowak, B.; Mineishi, S.; Tarassoff, P.; Satterlee, W.; Raber, M. N. *J. Clin. Oncol.* **1991**, *9*, 491. (b) Reid, J. M.; Qu, W.; Safgren, S. L.; Ames, M. M.; Krailo, M. D.; Seibel, N. L.; Kuttesch, J.; Holcenberg, J. *J. Clin. Oncol.* **2004**, *22*, 2445.

252. Reddy, L. H.; Couvreur, P. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, 1124.

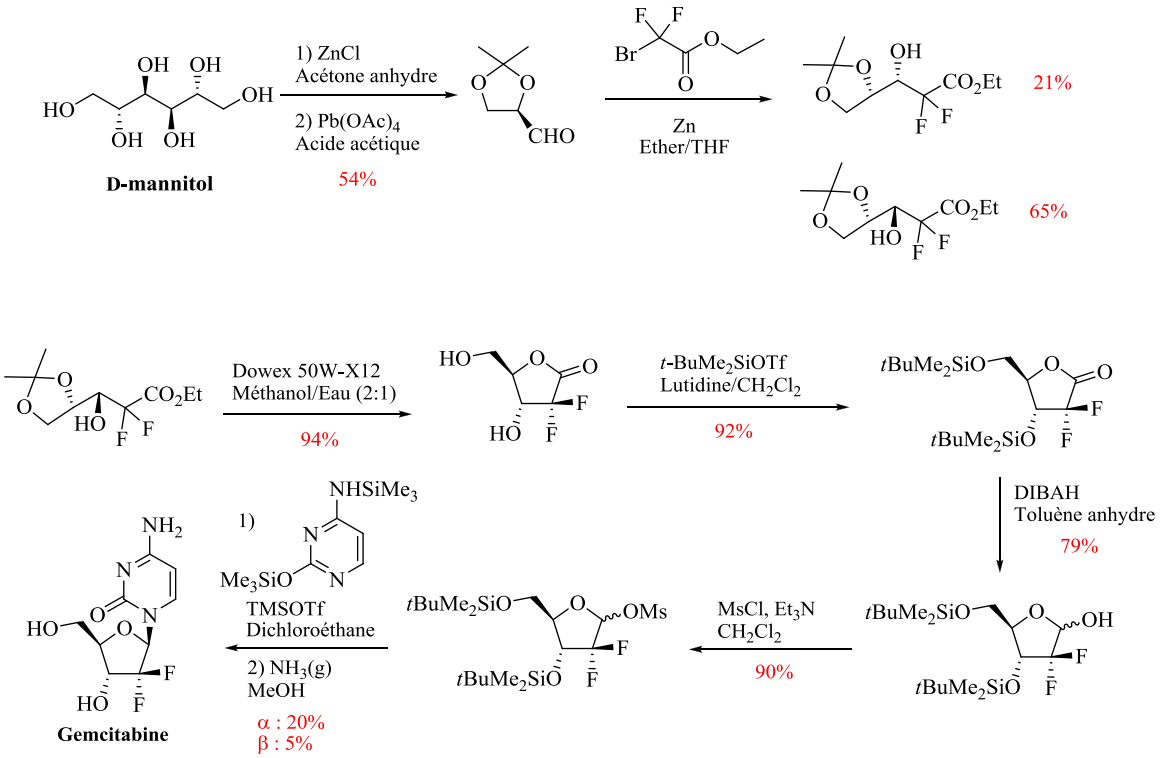


Figure 140 : Synthèse de la Gemcitabine

C'est pourquoi plusieurs analogues de la Gemcitabine ont été synthétisés,[253] comme le phosphoramidate NUC-1031 (Figure 141) de McGuigan *et al.*[254] Celui-ci génère un taux intracellulaire beaucoup plus important du principe actif, le triphosphate de la Gemcitabine, dans des conditions expérimentales connues pour résister à la Gemcitabine. Le ProTide a démontré *in vivo* une réduction significative de la taille des tumeurs avec moins d'effets secondaires et un meilleur profil de tolérance. Ces résultats suggèrent vivement qu'il ne dépend pas des kinases ou des transporteurs de nucléosides pour exercer son activité dans les cellules tumorales et qu'il reste stable en présence de déaminases.[255] NUC-1031 a montré une bonne tolérance et une meilleure activité antitumorale *in vivo* que la Gemcitabine chez les souris. Des essais cliniques en phase I/II sur des patients ayant des tumeurs solides avancées sont actuellement en cours pour cette molécule.

253. Jordheim, L. P.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Dumontet, C. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2013**, *12*, 447.

254. McGuigan, C.; Habib, N. A.; Wasan, H. S.; Gabra, H.; Jiao, L. R.; Slusarczyk, M.; Chabot, J. A.; Saif., M. W. *J. Clin. Oncol. Abstr.* **2011**, *S29*, 13540.

255. Slusarczyk, M.; Lopez, M. H.; Balzarini, J.; Mason, M. D.; Jiang, W. G.; Blagden, S. P.; Thompson, E.; Ghazaly, E.; McGuigan, C. *J. Med. Chem.* **2014**, *Just Accepted Manuscript*.

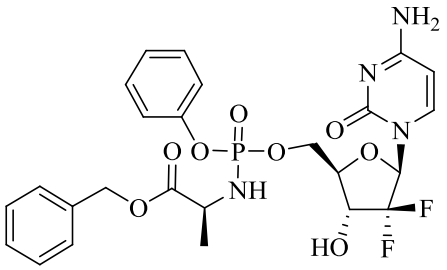


Figure 141 : Phosphoramidate de la Gemcitabine NUC-1031 de McGuigan *et al.*

Dans une approche prodrogue différente, la conjugaison du lipide naturel acide 1,1',2-trisnor-squalénique en position N4 de la Gemcitabine (SQdFdC) par Couvreur *et al.*[256] a permis d'obtenir une nouvelle approche de formulation car ce composé (Figure 142) s'assemble spontanément en nanoparticules qui ont une activité accrue *in vitro* et *in vivo* et un meilleur profil de toxicité. Cette molécule s'accumule dans les membranes des cellules avant d'y libérer la Gemcitabine ; elle est actuellement en développement préclinique pour le cancer.

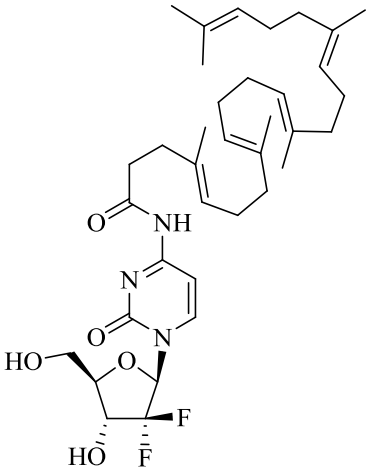


Figure 142 : Squalène de la Gemcitabine (SQdFdC) de Couvreur *et al.*

D'autres conjugués de la Gemcitabine avec des dérivés polyisoprénoyles ont récemment été rapportés et l'un d'eux a montré une activité *in vivo* encore meilleure que celles de SQdFdC et de la Gemcitabine.[257]

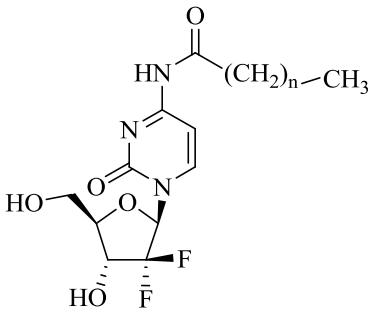
256. Reddy, L. H.; Renoir, J.-M.; Marsaud, V.; Lepetre-Mouelhi, S.; Desmaële, D.; Couvreur, P. *Mol. Pharm.* **2009**, *6*, 1526.

257. Maksimenko, A.; Mougin, J.; Mura, S.; Sliwinski, E.; Lepeltier, E.; Bourgaux, C.; Lepêtre, S.; Zouhiri, F.; Desmaële, D.; Couvreur, P. *Cancer Lett.* **2013**, *334*, 346.

La Gemcitabine a également été conjuguée à un biphosphonate pour cibler le remodelage des tissus dans les métastases des os,[258] un concept qui a été validé par imagerie et dans des modèles d'efficacité précliniques.[259]

On trouve aussi une conjugaison de la Gemcitabine avec le ligand d'un récepteur périphérique de la benzodiazépine qui a montré une concentration plus importante du composé dans le cerveau d'un modèle de rat.[260]

D'autres conjugaisons de la Gemcitabine ont également été réalisées comme avec des acides gras (C3-C16) en position N4 suivies par une incorporation dans des liposomes[261] (Figure 143). Ces composés, en particulier pour les conjugués stéariques, bien plus stables que la Gemcitabine dans le plasma, ont montré une cytotoxicité *in vitro* légèrement meilleure et l'utilisation des liposomes a augmenté significativement l'activité anti-tumorale *in vivo*.[262]



n=3 4-*N*-valéroyl-gemcitabine
n=5 4-*N*-heptanoyl-gemcitabine
n=10 4-*N*-lauroyl-gemcitabine
n=16 4-*N*-stéraroyl-gemcitabine

Figure 143 : Conjugués d'acides gras de la Gemcitabine

Notamment, le composé CP-4126 (Figure 144), acide stéarique en position C5 cette fois, a montré de très bonnes activités *in vivo* et *in vitro*[263] et a été jusqu'en phase II des essais cliniques

258. El-Mabhouh, A. A.; Mercer, J. R. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **2008**, *35*, 1240.

259. El-Mabhouh, A. A.; Nation, P. N.; Abele, J. T.; Riauka, T.; Postema, E.; McEwan, A. J. B.; Mercer, J. R. *Oncol. Res.* **2011**, *19*, 287.

260. Guo, P.; Ma, J.; Li, S.; Guo, Z.; Adams, A. L.; Gallo, J. M. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2001**, *48*, 169.

261. (a) Immordino, M. L.; Brusa, P.; Rocco, F.; Arpicco, S.; Ceruti, M.; Cattel, L. *J. Control Release* **2004**, *100*, 331. (b) Brusa, P.; Immordino, M. L.; Rocco, F.; Cattel, L. *Anticancer Res.* **2007**, *27*, 195.

262. Chung, W.-G.; Sandoval, M. A.; Sloat, B. R.; Lansakara-P, D. S. P.; Cui, Z. *J. Control Release* **2012**, *157*, 132.

263. (a) Bergman, A. M.; Adema, A. D.; Balzarini, J.; Bruheim, S.; Fichtner, I.; Noordhuis, P.; Fodstad, Ø.; Myhren, F.; Sandvold, M. L.; Hendriks, H. R.; Peters, G. J. *Invest. New Drugs* **2011**, *29*, 456. (b) Adema, A. D.; Smid, K.; Losekoot, N.; Honeywell, R. J.; Verheul, H. M.; Myhren, F.; Sandvold, M. L.; Peters, G. J. *Invest. New Drugs* **2012**, *30*, 1908.

pour le cancer du pancréas et des poumons mais des résultats négatifs ont suspendu le développement de la molécule.

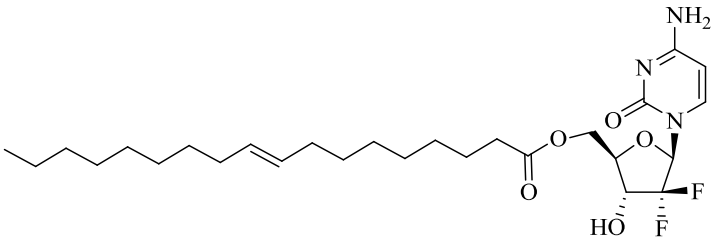


Figure 144 : Acide stéarique de la Gemcitabine (CP-4126) d'Adema *et al.*

D'autres analogues de la Gemcitabine ont également été synthétisés pour être administrés oralement, ce qui peut être avantageux à la fois pour la qualité de vie du patient et en terme de coût. Parmi eux, le composé LY2334737 (Figure 145) synthétisé par Bender, McCarthy *et al.*[264] dans lequel la Gemcitabine est conjuguée à l'acide valproïque au niveau de la position N4. Cette molécule a montré une efficacité comparable à la Gemcitabine administrée de façon intrapéritonéale au cours des essais cliniques de phase I contre le cancer.

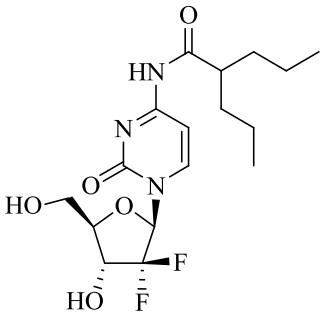


Figure 145 : Acide valproïque de la Gemcitabine (LY2334737) de Bender, McCarthy *et al.*

Actuellement, d'autres analogues de la Gemcitabine sont en cours de développement comme les 4-*N*-alkanoyles et les 4-*N*-alkyles de Wnuk *et al*.[265] (Figure 146) ou encore des prodrogues de 2'-désoxy-2',2'-difluoronucléosides avec différentes bases (T, A, G, C, T, inosine, diaminopurine) comme le présente le brevet de Boojamara *et al.*[266] (Figure 147).

264. Bender, D. M.; Bao, J.; Dantzig, A. H.; Diseroad, W. D.; Law, K. L.; Magnus, N. A.; Peterson, J. A.; Perkins, E. J.; Pu, Y. J.; Reutzel-Edens, S. M.; Remick, D. M.; Starling, J. J.; Stephenson, G. A.; Vaid, R. K.; Zhang, D.; McCarthy, J. R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6958.

265. Pulido, J.; Sobczak, A. J.; Balzarini, J.; Wnuk, S. F. *J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 191.

266. Boojamara, C. G.; Cannizzaro, C.; Chen, J. M.; Chen, X.; Cho, A.; Chong, L. S.; Fardis, M.; Jin, H.; Hirschmann, R. F.; Huang, A. X.; Kim, C. U.; Kirschberg, T.; Lee, C. P.; Lee, W. A.; Mackman, R. L.; Markevitch,

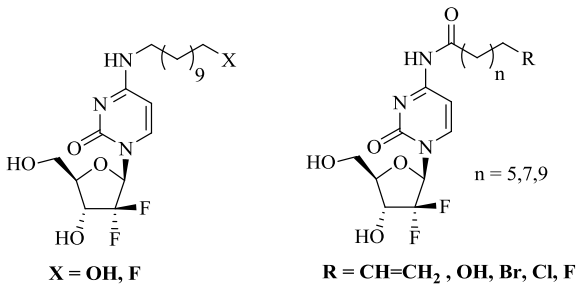


Figure 146 : 4-*N*-alkanoyles et les 4-*N*-alkyles de Wnuk *et al*.

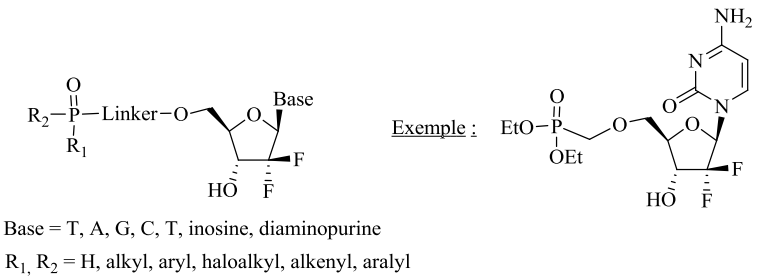


Figure 147 : Prodrogues de 2'-désoxy-2',2'-difluoronucléosides de Boojamara *et al.*

Très récemment, Dwyer *et al.*[267] ont décrit des dérivés 5'-amino-2',5'-didésoxy-2',2'-difluorocytidine de la Gemcitabine comme anticancéreux (Figure 148).

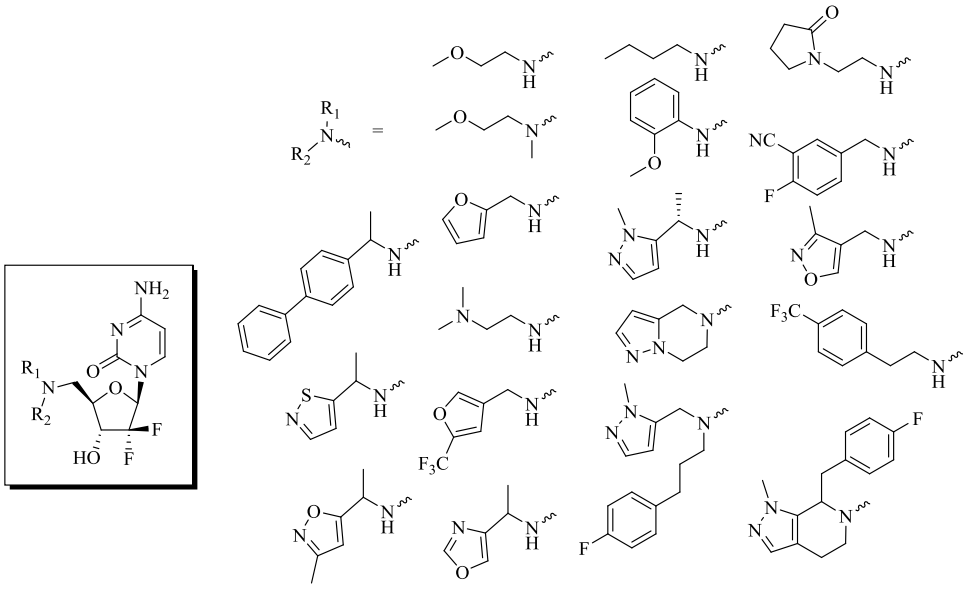


Figure 148 : 5'-amino-2',5'-didésoxy-2',2'-difluorocytidine de Dwyer *et al.*

D. Y.; Oare, D. A.; Prasad, V. K.; Pyun, H.-J.; Ray, A. S.; Sherlock, R.; Swaninathan, S.; Watkins, W. J.; Zhang, J. (Inc. Gilead Sciences). *Antiviral Phosphonate Analogs*, Patent US 2011/0288053 A1, **2011**

267. Labroli, M. A.; Dwyer, M. P.; Shen, R.; Popovici-Muller, J.; Pu, Q.; Richard, J.; Rosner, K.; Paruch, K.; Guzi, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 598.

III.2. Synthèse du 5-(2'-désoxy-2',2'-difluoro-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide

La difluoration par le DAST[268] de la cétone **29** décrite dans le §II n'ayant pas abouti (Figure 149), nous avons envisagé une voie de synthèse à partir de la lactone difluorée commerciale selon la rétrosynthèse ci-dessous (Figure 150).

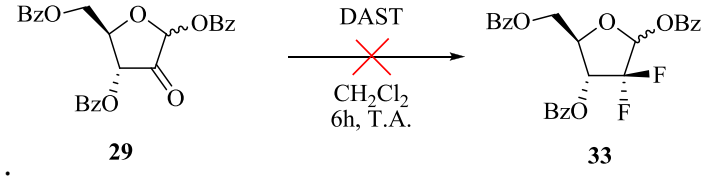


Figure 149 : Difluoration de la cétone **29**

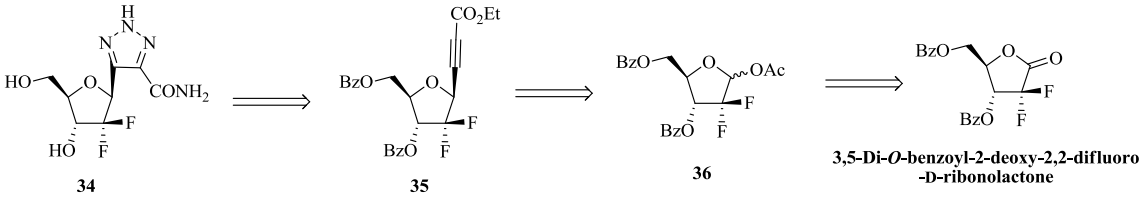


Figure 150 : Rétrosynthèse du 5-(2'-deoxy-2',2'-difluoro-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide **34**

La lactone est d'abord réduite en présence de $NaBH_4$ (Figure 151) pour donner le composé **37** avec un rendement de 95% sous forme d'un mélange d'anomères α/β (37:63). Lorsque cette réaction a été effectuée dans l'éthanol, un produit secondaire s'est formé correspondant au composé ouvert en position anomérique. En effet, l'utilisation d'un solvant protique permet d'avoir un équilibre entre les formes cyclisée et linéaire du sucre, cette dernière possédant une fonction aldéhyde en position anomérique qui est réduite par $NaBH_4$. Le THF étant un solvant aprotique, on n'observe donc pas cet équilibre et le produit d'ouverture du cycle, comme en présence d'éthanol.

Le 3,5-di-*O*-benzoyl-2-désoxy-2,2-difluoro-D-ribofuranose **37** est acétylé en présence d'anhydride acétique et de pyridine pour donner le composé **36** avec un rendement de 77% sous forme d'un mélange d'anomères α/β (40:60).

L'alcynylation du 3,5-di-*O*-benzoyl-1-*O*-acétyl-2-désoxy-2,2-difluoro-D-ribofuranose **36** est ensuite testée dans plusieurs conditions, en présence d'indium ou de bromure d'indium, mais

268. Barrena, M. I.; Matheu, M. I.; Castillón, S., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2184.

le produit souhaité n'a jamais pu être obtenu et le produit de départ a été récupéré en totalité (Figure 152).

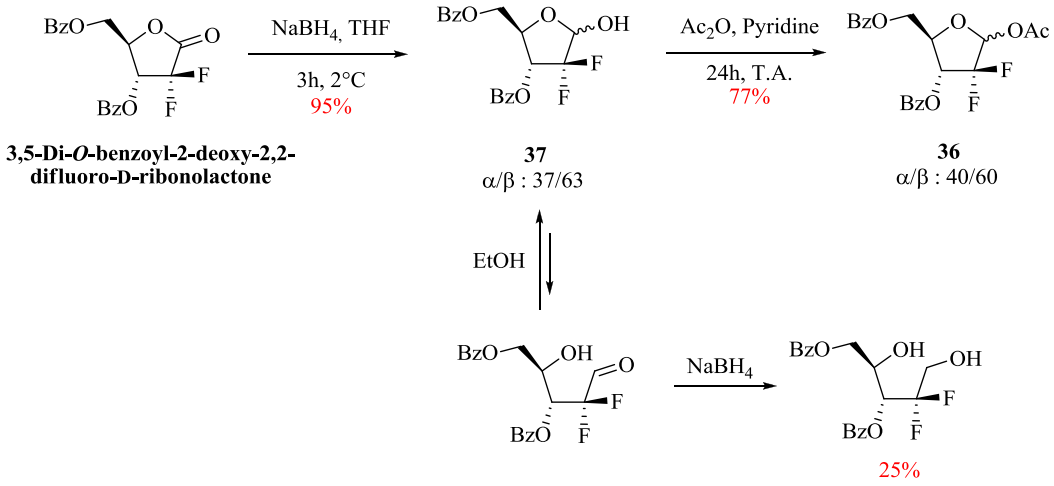


Figure 151 : Synthèse du composé **36** à partir de la lactone difluorée

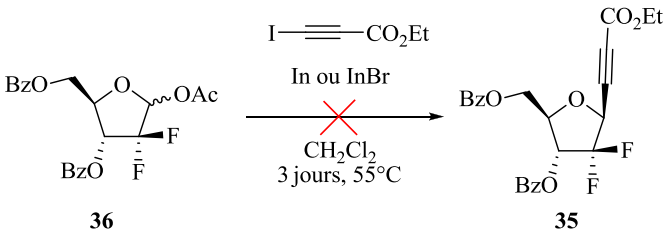


Figure 152 : Alcynylglycosylation de l'acétate **36**

L'alcynylation en position anomérique en présence d'iodopropiolate d'éthyle dans le dichlorométhane ne conduit pas au 3,5-di-*O*-benzoyl-2-désoxy-2,2-difluoro-D-ribofuranosyl propiolate d'éthyle **35**. Le caractère fortement électroattracteur des deux atomes de fluor en position 2 doit stabiliser le groupement acétate, empêchant sa substitution par le propiolate d'éthyle. En effet le mécanisme supposé de cette réaction devrait impliquer la formation d'un oxonium, comme pour la glycosylation (Figure 153).

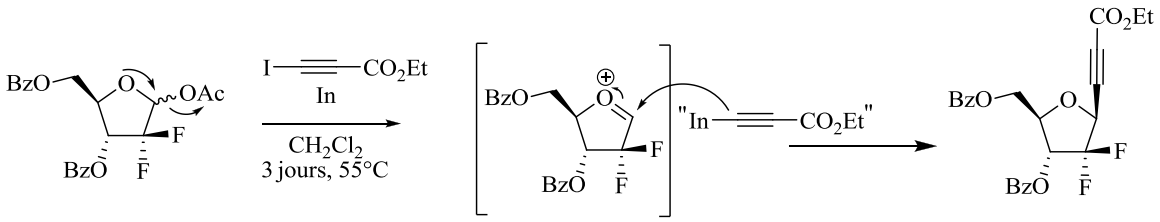


Figure 153 : Mécanisme de l'alcynylglycosylation

Suite à ces problèmes, nous n'avons donc pas pu continuer dans cette voie et synthétiser le composé cible 5-(2'-désoxy-2',2'-difluoro-*β*-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide ($R_1 = R_2 = F$, $R = NH_2$).

IV. Les nucléosides 2'-désoxy

IV.1. Intérêt des 2'-désoxy-nucléosides

La modification du sucre envisagée pour la synthèse d'analogues carbonés de la Ribavirine (Figure 154) est la désoxygénation en position 2' du ribose ($R_1 = R_2 = H$, $R = NH_2$).

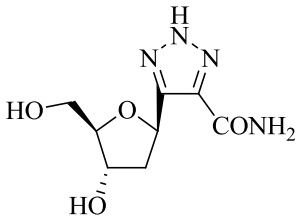
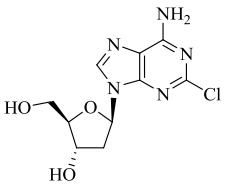
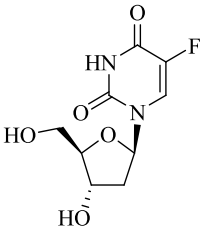
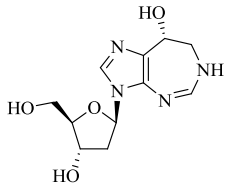
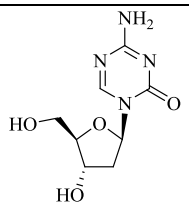
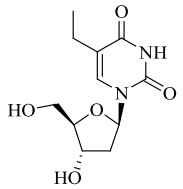
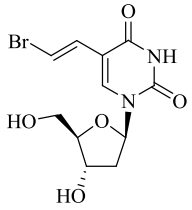
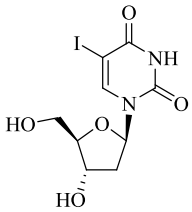
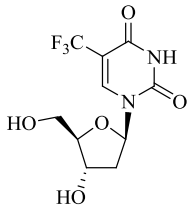
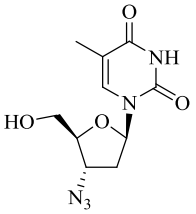
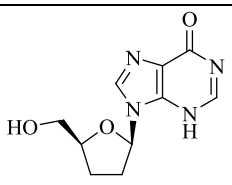


Figure 154 : Cible analogue de la Ribavirine

De nombreux 2'-désoxynucléosides sont actuellement utilisés pour leurs propriétés thérapeutiques depuis la fin des années 1960,[253] parmi lesquels on trouve quelques anticancéreux (Cladribine, Floxuridine, Deoxycoformycin et Decitabine) mais surtout une dizaine d'antiviraux indiqués essentiellement contre l'herpès, la varicelle, le SIDA et l'hépatite B. Toutes ces molécules sont présentées dans le Tableau 6.

Nom	Structure	Nom commercial	Laboratoire	Date	Indication
Cladribine		Leustatine	Janssen-Cilag	1993	Leucémie à tricholeucocytes
Floxuridine		FUDR	Hospira	1970	Cancer avancé du côlon, cancer des reins, cancer de l'estomac

Deoxycoformycin		Nipent	Hospira Inc.	1991	Leucémie à tricholeucocytes, leucémie lymphoïde chronique
Decitabine		Dacogen	Eisai Inc. et Janssen-Cilag	2006	Syndrome myélodysplasique, leucémie myéloïde aiguë
Edoxudine		Aedurid	Upjohn	1969	Virus de l'herpès
Brivudine		Helpin	Berlin Chemie	1980	Virus de l'herpès, virus de la varicelle et du zona
Idoxuridine		Herplex	GSK	1980	Virus de l'herpès, virus de la varicelle et du zona
Trifluridine		Viroptic	King Pharmaceuticals	1980	Virus de l'herpès
Zidovudine		Retrovir	GSK	1987	Virus du SIDA
Didanosine		Videx	BMS	1991	Virus du SIDA

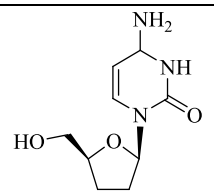
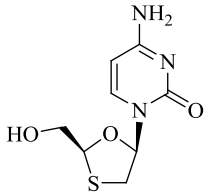
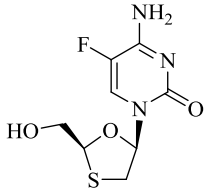
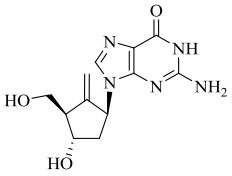
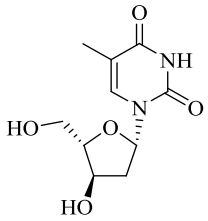
Zalcitabine		Hivid	Hoffmann-La Roche	1992	Virus du SIDA
Lamivudine		Epivir	GSK	1995	Virus du SIDA puis virus de l'hépatite B
Emtricitabine		Emtriva	Gilead Sciences	2003	Virus du SIDA puis virus de l'hépatite B
Entecavir		Baraclude	BMS	2004	Virus de l'hépatite B
Telbivudine		Tyzeka	Novartis	2006	Virus de l'hépatite B

Tableau 6 : Les 2'-désoxynucléosides actuellement sur le marché

Actuellement plusieurs autres 2'-désoxynucléosides sont en développement comme l'Apricitabine (Figure 155) synthétisée par Rando *et al.*,[269] un analogue de seconde génération de la désoxycitidine avec une activité anti-VIH. Cette molécule est actuellement programmée pour des tests cliniques de phase III ; elle est active à la fois sur les patients n'ayant encore jamais reçu de traitement et sur ceux qui ont déjà été traités par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI).[270]

269. (a) de Muys, J.-M.; Gourdeau, H.; Nguyen-Ba, N.; Taylor, D. L.; Ahmed, P. S.; Mansour, T.; Locas, C.; Richard, N.; Wainberg, M. A.; Rando, R. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1835. (b) Taylor, D. L.; Ahmed, P. S.; Tyms, A. S.; Wood, L. J.; Kelly, L. A.; Chambers, P.; Clarke, J.; Bedard, J.; Bowlin, T. L.; Rando, R. F. *Antivir. Chem. Chemother.* **2000**, *11*, 291.

270. (a) Oliveira, M.; Moisi, D.; Spira, B.; Cox, S.; Brenner, B. G.; Wainberg, M. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 1683. (b) Cahn, P.; Cassetti, I.; Wood, R.; Phanuphak, P.; Shiveley, L.; Bethell, R. C;

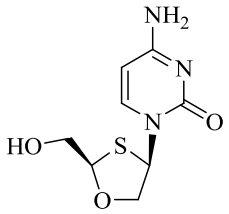


Figure 155 : Apricitabine de Rando *et al.*

De nouveaux agents déméthylants, analogues de 2'-désoxynucléosides ont également été synthétisés. Les agents déméthylants sont des composés qui peuvent inhiber la méthylation, permettant ainsi d'exprimer les gènes inhibés par une hyper-méthylation. Ils se lient aux enzymes qui catalysent la réaction de méthylation (les méthyltransférases de l'ADN). Ainsi les 4'-thio-2'-désoxycitidine et 4'-thio-5-aza-2'-désoxycitidine (Figure 156) sont actuellement en développement préclinique. Il a été montré que ces molécules pouvaient diminuer l'activité de la (cytosine-5)méthyltransférase de l'ADN dans les cellules cancéreuses et qu'elles sont actives *in vivo* dans des modèles de tumeurs.[271] De plus l'incorporation de la 4'-thio-2'-désoxycitidine au cours de la réplication de l'ADN n'a été associée à aucune toxicité.

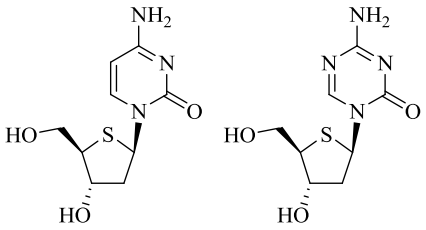


Figure 156 : 4'-thio-2'-désoxycitidine et 4'-thio-5-aza-2'-désoxycitidine

Des analogues conjugués ont aussi été synthétisés. Le composé FV-100 est le chlorure du 5'-valyl ester du conjugué CF-1743[272] (Figure 157). Ce dernier a été montré comme étant 360 fois plus actif que l'acyclovir contre le virus de la varicelle et du zona, malheureusement sa solubilité dans l'eau est très faible. C'est pourquoi la prodrogue FV-100 a été synthétisée. Elle

Sawyer, J. *AIDS* **2006**, *20*, 1261. (c) Wainberg, M. A.; Cahn, P.; Bethell, R. C.; Sawyer, J. ; Cox, S. *Antivir. Chem. Chemother.* **2007**, *18*, 61.

271. Thottassery, J. V.; Tiwari, K.; Westbrook, L.; Secrist, J. A.; Parker, W. B. *102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research* **2011**, Abstract 2537.

272. McGuigan, C.; Barucki, H.; Blewett, S.; Carangio, A.; Erichsen, J. T.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4993.

a été très bien tolérée lors des tests cliniques de phase I et la phase II est maintenant en cours de développement.[273]

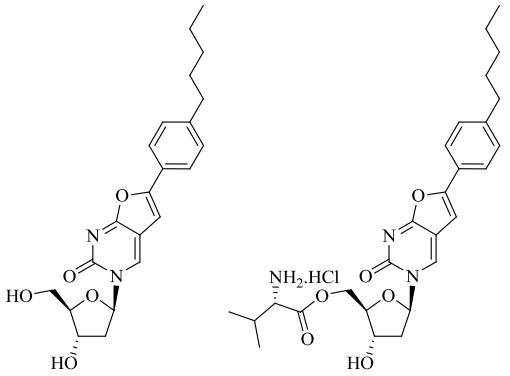


Figure 157 : CF1743 et FV-100 de McGuigan *et al.*

On trouve aussi le conjugué d'un agent déméthylant : SGI-110[274] est un dinucléotide résultant du couplage de la guanosine avec le monophosphate de la Decitabine (Figure 158). Il est actuellement en phase I/II d'études cliniques avec des patients présentant des cancers ovariens ou des hémopathies malignes.

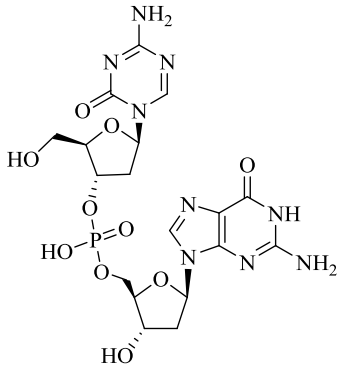


Figure 158 : SGI-110 de Jones *et al.*

273. (a) McGuigan, C.; Pathirana, R. N.; Migliore, M.; Adak, R.; Luoni, G.; Jones, A. T.; Díez-Torrubia, A.; Camarasa, M.-J.; Velázquez, S.; Henson, G.; Verbeken, E.; Sienaert, R.; Naesens, L.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J. *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**, *60*, 1316. (b) Pentikis, H. S.; Matson, M.; Atiee, G.; Boehlecke, B.; Hutchins, J. T.; Patti, J. M.; Henson, G. W.; Morris, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 2847.

274. (a) Chuang, J. C.; Warner, S. L.; Vollmer, D.; Vankayalapati, H.; Redkar, S.; Bearss, D. J.; Qiu, X.; Yoo, C. B.; Jones, P. A. *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9*, 1443. (b) Yoo, C. B.; Jeong, S.; Egger, G.; Liang, G.; Phiasivongsa, P.; Tang, C.; Redkar, S.; Jones, P. A. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 6400.

IV.2. Synthèse du 5-(2'-désoxy-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide

La synthèse démarre du 2-désoxy-D-ribose dont les fonctions alcools seront protégées avant d'être soumis à notre méthodologie d'alcynylation à l'indium suivie de la cycloaddition 1,3-dipolaire (Figure 159).

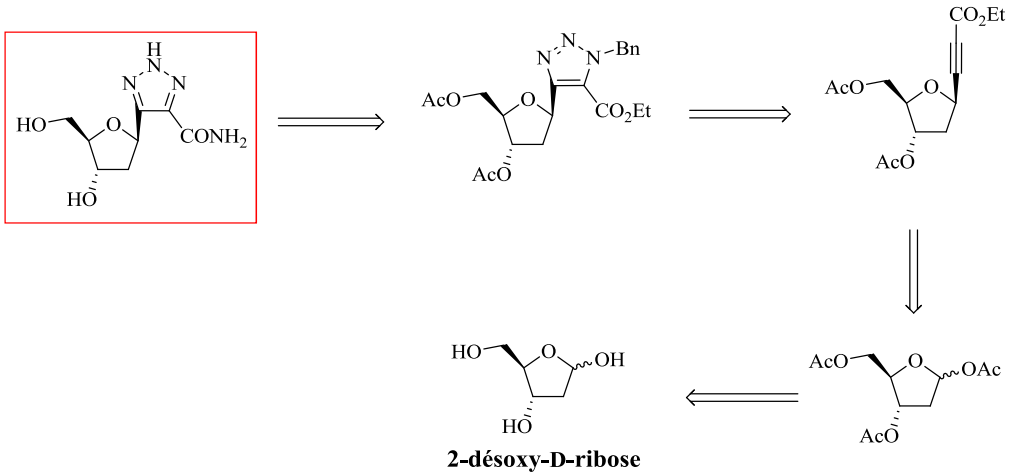


Figure 159 : Rétrosynthèse du 5-(2'-désoxy-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide

Dans un premier temps, le 2-désoxy-D-ribose est glycosylé en présence de méthanol et d'acide chlorhydrique pour donner le composé **38** avec un rendement de 96%, puis celui-ci est acétylé par de l'anhydride acétique dans la pyridine pour donner le ribofuranose **39** avec un rendement de 89%. Finalement, l'acétylation en position 1 est effectuée en milieu acide pour conduire au sucre **40** avec un rendement de 36% (Figure 160). Par contre, l'acétylation directe du 2-désoxy-D-ribose permet d'obtenir le produit désiré mais avec un rendement de seulement 2% après deux semaines de cristallisation.[275] C'est pourquoi il est préférable d'effectuer cette transformation en plusieurs étapes comme décrit par Gold *et al.*[276]

275. Venner, H.; Zinner, H. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 137.

276. Gold, A.; Sangaiah, R. *Nucleosides Nucleotides* **1990**, *9*, 907.

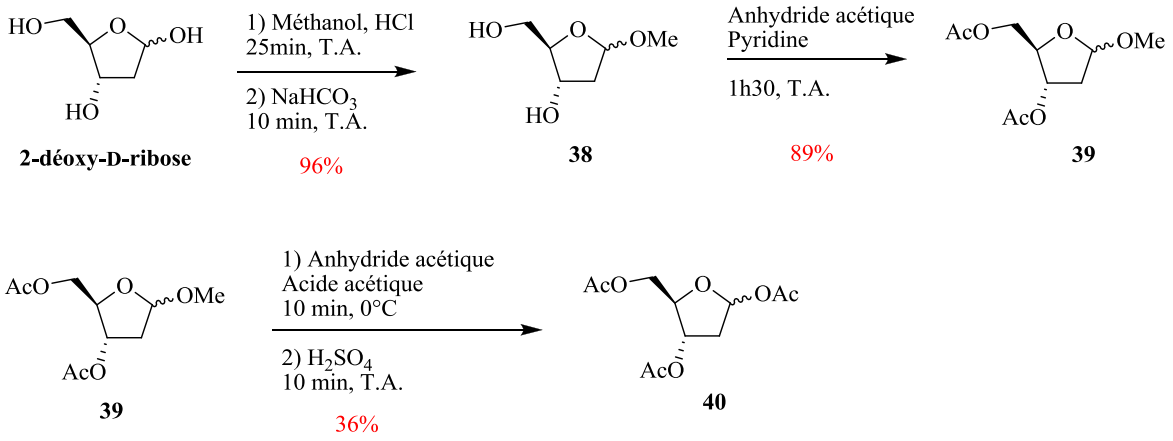


Figure 160 : Synthèse du sucre **40**

Le composé **40** a ensuite été engagé dans une alcynylation avec de l'iodopropiolate d'éthyle en présence d'indium. Malheureusement, seuls des produits de dégradation probablement issus d'un intermédiaire d'élimination instable ont été obtenus (Figure 161).

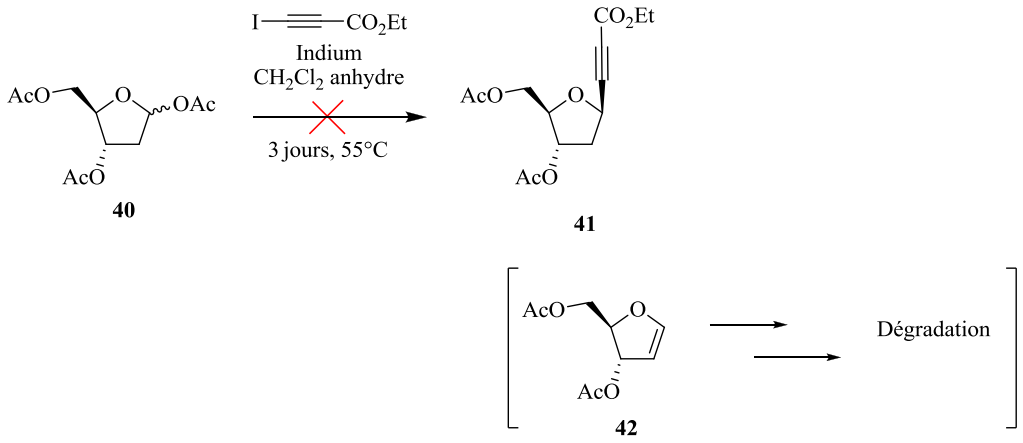


Figure 161 : Essai d'alcynylation sur le composé **40**

Suite à ces problèmes, nous n'avons donc pas pu continuer dans cette voie et synthétiser le composé cible 5-(2'-désoxy-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide ($R_1 = R_2 = H$, $R = NH_2$) par cette méthode. Une désoxygénation de Barton McCombie est envisagée une fois le nucléoside formé.

V. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons discuté la synthèse de quatre cibles à partir de ribofuranoses commerciaux (Figure 162).

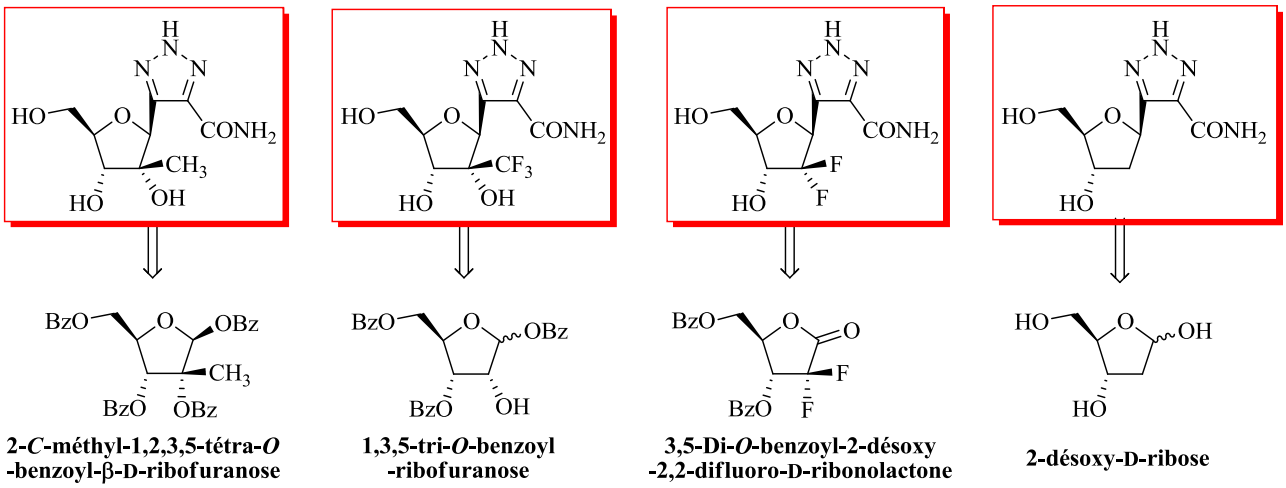


Figure 162 : Cibles analogues de la Ribavirine

Parmi ces cibles, seul le 5-(2'-*C*-méthyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide a pu être obtenu et est actuellement en cours de tests biologiques.

Dans le cas du 5-(2'-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide, la reprotection en positions 2 et 3 par un groupe isopropylidène du sucre trifluorométhylé libre n'a pas été possible en raison de la présence du groupement trifluorométhyle qui désactive l'hydroxyle en position 2. Dans le cas du 5-(2'-désoxy-2',2'-difluoro-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide, la réaction d'alcynylation n'a pas fonctionné en raison de la présence du groupement gem-difluoro qui empêche la formation de l'oxonium intermédiaire supposé intervenir dans le mécanisme de cette réaction. Dans le cas du 5-(2'-désoxy-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide, la réaction d'alcynylation n'a pas fonctionné et a conduit uniquement à des produits de dégradation résultant de réactions d'élimination.

Ces résultats montrent que la modification fonctionnelle est difficile lorsqu'on tente de l'installer avant la formation du nucléoside. Dans le chapitre III, une synthèse divergente où la modification fonctionnelle sera installée après la formation du noyau triazole sera discutée.

CHAPITRE 3 : SYNTHESE DIVERGENTE A PARTIR DU RIBOSE

I. Les nucléosides 2'-désoxy-2'-méthyl-2'-fluoro

I.1. Intérêt des 2'-désoxy-2'-méthyl-2'-fluoronucléosides

La modification du sucre envisagée pour la synthèse de *C*-nucléosides analogues de la Ribavirine (Figure 163) est la quaternisation en position 2' du ribose par l'introduction d'un groupement CH_3 et d'un fluor ($R_1 = CH_3$, $R_2 = F$, $R = NH_2$).

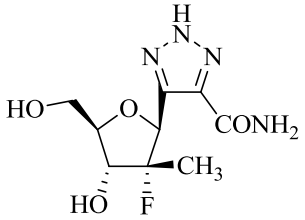


Figure 163 : Cible analogue de la Ribavirine

Comme pour les autres modifications structurales en position 2' étudiées précédemment (R_1 = CH_3, CF_3, F et R_2 = OH, F), la quaternisation est le facteur prépondérant car elle permet une meilleure occupation du site actif et ainsi une meilleure activité antivirale.

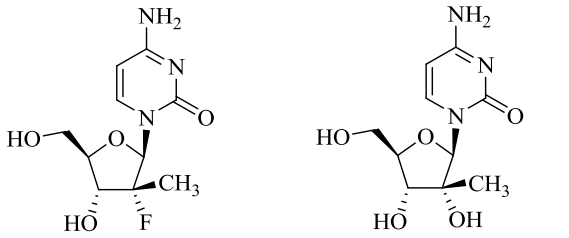
De plus, cette classe de nucléosides est particulièrement intéressante car la présence du groupement fluoré en position 2' augmente l'activité antivirale et la spécificité du fait que les polymérases virales sont plus tolérantes vis-à-vis de l'incorporation de ces composés comme l'ont montré Stuyver *et al.*[277] Le fluor est ainsi bioisostère du groupement OH naturel.

Plusieurs 2'-désoxy-2'-méthyl-2'-fluoronucléosides sont actuellement en cours de développement. Ainsi la molécule PSI-6130 (2'-désoxy-2'-méthyl-2'-fluorocytidine, Figure 164) synthétisée par Clark *et al.*[278] a montré une activité supérieure à son analogue non fluoré sur des réplicons du VHC (EC_{90} = 5.4µM contre 19µM pour le non fluoré).

277. Stuyver, L. J.; McBrayer, T. R.; Whitaker, T.; Tharnish, P. M.; Ramesh, M.; Lostia, S.; Cartee, L.; Shi, J.; Hobbs, A.; Schinazi, R. F.; Watanabe, K. A.; Otto, M. J. *Antimicrob. Agents and Chemother.* **2004**, *48*, 651.

278. Clark, J. L.; Hollecker, L.; Mason, J. C.; Stuyver, L. J.; Tharnish, P. M.; Lostia, S.; McBrayer, T. R.; Schinazi, R. F.; Watanabe, K. A.; Otto, M. J.; Furman, P. A.; Stec, W. J.; Patterson, S. E.; Pankiewicz, K. W. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5504.

De plus, la Mericitabine (Figure 165), du laboratoire Roche, a montré lors des phases I et II des études cliniques sur des patients de génotype 1 ou 4 du virus de l'hépatite C,[279] qu'un traitement de 24 semaines en combinaison avec PEG-IFN et RBV était mieux toléré et plus efficace que le traitement standard de 48 semaines de PEG-IFN et RBV. Elle devrait bientôt commencer les phases III des tests. Elle a également été évaluée en combinaison avec d'autres agents anti-VHC comme le Danoprévir en absence d'interféron.[280]



PSI-6130
EC_{90} = 5.4 µM

2'-*C*-méthylcytidine
EC_{90} = 19 µM

Figure 164 : PSI-6130 de Clark *et al.*

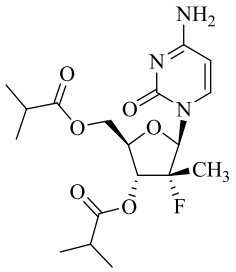


Figure 165 : Mericitabine

Dans la continuité de PSI-6130, le laboratoire Pharmasset a développé plusieurs autres 2'-désoxy-2'-méthyl-2'-fluoronucléosides analogues du premier, comme les composés PSI-352938, PSI-353661 et PSI-7977[281] (Figure 166). Ce dernier, repris par Gilead sous le nom

279. (a) Pockros, P. J.; Jensen, D.; Tsai, N.; Taylor, R.; Ramji, A.; Cooper, C.; Dickson, R.; Tice, A.; Kulkarni, R.; Vierling, J. M.; Lou Munson, M.; Chen, Y.-C.; Najera, I.; Thommes, J. *Hepatology* **2013**, *58*, 514. (b) Wedemeyer, H.; Jensen, D.; Herring, R.; Ferenci, P.; Ma, M.-M.; Zeuzem, S.; Rodriguez-Torres, M.; Bzowej, N.; Pockros, P.; Vierling, J. M.; Ipe, D.; Munson, M.; Chen, Y.-C.; Najera, I.; Thommes, J. *Hepatology* **2013**, *58*, 524. (c) Le Pogam, S.; Seshaadri, A.; Ewing, A.; Kang, H.; Kosaka, A.; Yan, J.-M.; Berrey, M.; Symonds, B.; De La Rosa, A.; Cammack, N.; Nájera, I. *J. Infect. Dis.* **2010**, *202*, 1510.

280. (a) Gane, E. J.; Roberts, S. K.; Stedman, C. A. M.; Angus, P. W.; Ritchie, B.; Elston, R.; Ipe, D.; Morcos, P. N.; Baher, L.; Najera, I.; Chu, T.; Lopatin, U.; Berrey, M. M.; Bradford, W.; Laughlin, M.; Shulman, N. S.; Smith, P. F. *Lancet* **2010**, *376*, 1467. (b) Chu, T. W.; Kulkarni, R.; Gane, E. J.; Roberts, S. K.; Stedman, C. A. M.; Angus, P. W.; Ritchie, B.; Lu, X.-Y.; Ipe, D.; Lopatin, U.; Germer, S.; Iglesias, V. A.; Elston, R.; Smith, P. F.; Shulman, N. S. *Gastroenterology* **2012**, *142*, 790.

281. Lam, A. M.; Espiritu, C.; Bansal, S.; Micolochick Steuer, H. M.; Zennou, V.; Otto, M. J.; Furman, P. A. *J. Virol.* **2011**, *85*, 12334.

Sofosbuvir, est actuellement le plus avancé des antiviraux de type phosphoramidate, il a montré une bonne tolérance clinique en phase III des tests contre l'hépatite C.[282] Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et au Canada en décembre 2013 puis en Europe en janvier 2014 sous le nom Sovaldi®. Des demandes sont actuellement en cours en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Suisse et en Turquie. Il est administré par voie orale en une prise par jour pour le traitement de l'infection chronique par le VHC chez l'adulte, en association avec la RBV et le PEG-IFN. L'utilisation du Sofosbuvir a été étudiée pour les génotypes de 1 à 6. L'efficacité du Sofosbuvir a été établie pour les patients atteints par le VHC de génotype 1 (chez les patients naïfs de traitement uniquement), 2, 3 et 4, y compris les patients en attente d'une greffe hépatique ainsi que ceux atteints d'une co-infection VHC/VIH-1. Les données cliniques soutenant l'utilisation du Sofosbuvir chez les patients de génotypes 5 et 6 sont limitées.

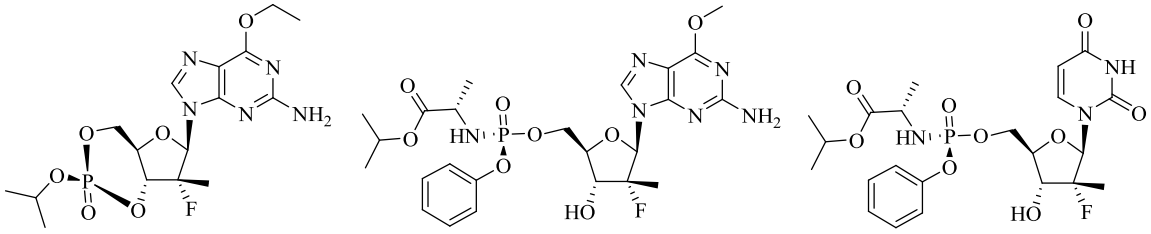


Figure 166 : PSI-352938, PSI-353661 et PSI-7977 (Sofosbuvir)

I.2. Synthèse du 5-(2'-désoxy-2'-méthyl-2'-fluoro-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide (64)

Dans les premières stratégies de synthèse que nous avons tentées, il s'agissait dans un premier temps d'introduire les modifications sur la partie ribose puis d'installer le groupement triazole pour accéder à nos cibles synthétiques. Suite aux nombreux problèmes de réactivité que nous avons rencontrés, nous avons décidé d'inverser cette stratégie en introduisant les modifications sur le sucre une fois le nucléoside formé. Cette synthèse divergente est très avantageuse puisqu'elle permet d'accéder à divers analogues.

282. (a) Lalezari, J.; Lawitz, E.; Rodriguez-Torres, M.; Sheikh, A.; Freilich, B.; Nelson, D. R.; Hassanein, T.; Mader, M.; Albanis, E.; Symonds, W.; Berrey, M. M. *J. Hepatol.* **2011**, *54, Supplement 1*, S28. (b) Gane, E. J.; Stedman, C. A.; Hyland, R. H.; Ding, X.; Svarovskaia, E.; Symonds, W. T.; Hindes, R. G.; Berrey, M. M. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 34. (c) Lam, A. M.; Espiritu, C.; Bansal, S.; Micolochick Steuer, H. M.; Niu, C.; Zennou, V.; Keilman, M.; Zhu, Y.; Lan, S.; Otto, M. J.; Furman, P. A. *Antimicrob. Agents and Chemother.* **2012**, *56*, 3359.

En partant du D-ribose, le groupement triazole est inséré en 1' à l'aide de notre méthodologie d'alcynylation à l'indium suivie d'une cycloaddition 1,3-dipolaire. La position 2' est ensuite isolée en utilisant un groupement pour protéger à la fois les positions 3' et 5'. Cet intermédiaire nous permettra ensuite soit de désoxygéner la position 2' pour obtenir le 5-(2'-désoxy-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide soit de l'oxyder afin de pouvoir insérer différents groupements R_1 et R_2 (CH_3, CF_3, F …) (Figure 167).

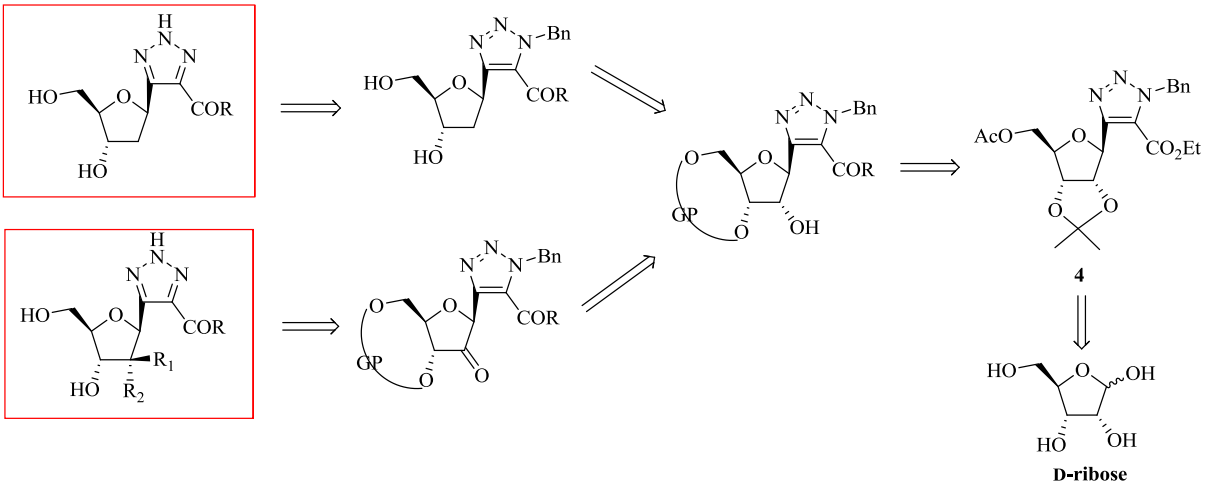


Figure 167 : Rétrosynthèse générale des *C*-nucléosides modifiés en 2'

Dans un premier temps, le D-ribose est protégé en 2 et 3 par un groupement isopropylidène par une réaction avec de l'acétone et de l'acide sulfurique. Le 2,3-isopropylidène-D-ribose **1** est ainsi obtenu avec un rendement quantitatif. Le composé est ensuite traité par de l'anhydride acétique et de la pyridine afin d'acétyler les positions 1 et 5 et d'obtenir le 1,5-di-*O*-acétyl-2,3-isopropylidène-D-ribose **2** avec un rendement quantitatif (Figure 168).

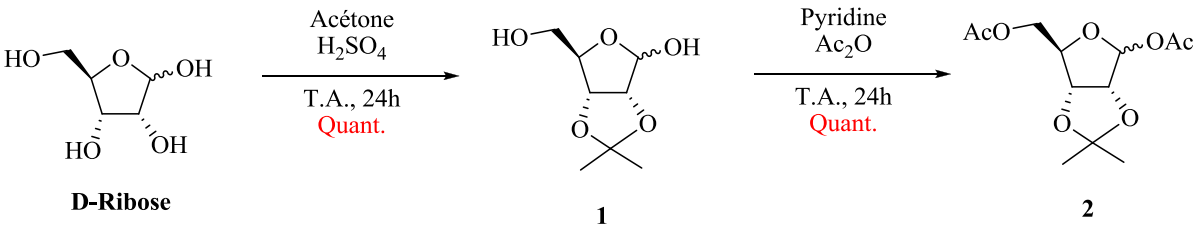


Figure 168 : Synthèse du 1,5-di-*O*-acétyl-2,3-isopropylidene-D-ribose **2**

Le 1,5-di-*O*-acétyl-2,3-isopropylidène-D-ribose **2** est ensuite soumis à une réaction d'alcynylation[128] en présence d'indium et d'iodopropiolate d'éthyle **21** pour donner le 3-(5-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)propiolate d'éthyle **3** avec un rendement de 44% (Figure 169). Cette réaction conduit généralement à un mélange d'anomères α et β (voir

Introduction, IV.1). Cependant, après purification seul l'isomère β est observé, l'isomère α étant probablement trop minoritaire pour être isolé.

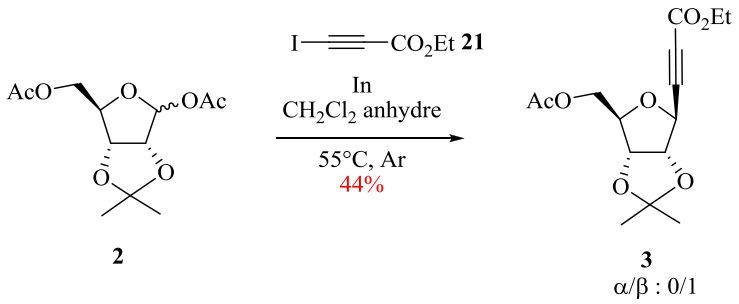


Figure 169 : Synthèse du 3-(5-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)propiolate d'éthyle **3**

L'alcyne **3** ainsi formé est engagé dans une cycloaddition 1,3-dipolaire[138] en présence d'azoture de benzyle **24**. Il se forme alors deux régioisomères au cours de la réaction (**4a** et **4b**) avec un rendement total de 92% (Figure 170). Dans un premier temps, nous avons travaillé avec le mélange.

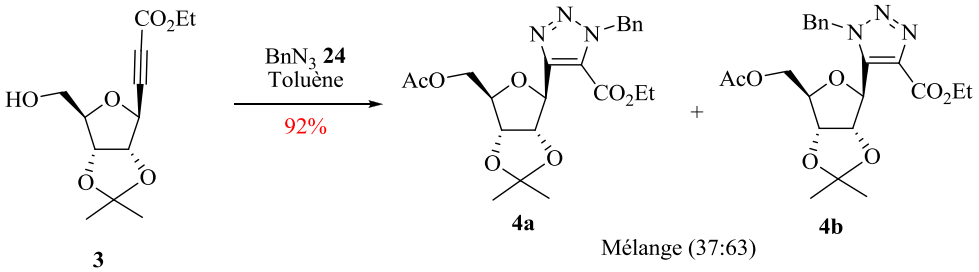
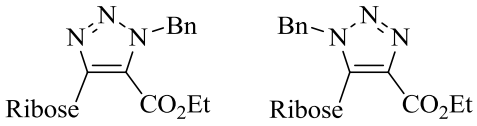


Figure 170 : Cycloaddition 1,3-dipolaire sur l'alcyne **3**

I.2.a. Synthèse sur le mélange d'isomères 4a/b

Dans la suite de cette discussion, les deux régioisomères obtenus seront appelés respectivement isomère **a** et isomère **b** (Figure 171).



Isomère a **Isomère b**

Figure 171 : Les deux régioisomères obtenus lors de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Le mélange **4a/b** est ensuite traité avec de la Dowex® 50Wx8 (H^+)[138] pour déprotéger totalement le ribofuranose (Figure 172). Cependant on observe la formation du composé **44b**, intermédiaire partiellement déprotégé de l'isomère **4b**. Cette différence de réactivité entre les deux régioisomères entraîne des rendements moyens (52% de rendement par rapport au composé **43a/b**) et une difficulté à gérer la déprotection.

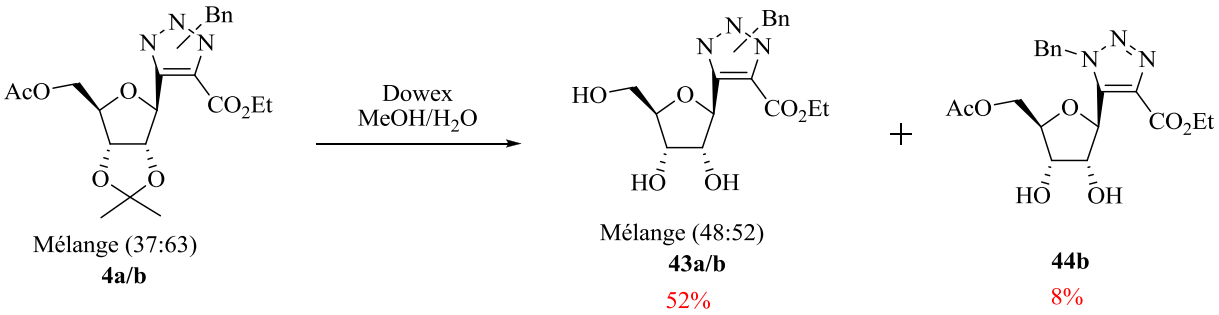


Figure 172 : Déprotection du ribofuranose **4a/b** par la Dowex

L'existence du produit **44b** comportant encore un groupement acétate en position 5' nous a conduit à modifier nos conditions réactionnelles. La déprotection des groupements protecteurs du mélange **4a/b** sera maintenant effectuée en deux étapes : une première étape en présence de Dowex® 50Wx8 (H^+) pour déprotéger le groupement isopropylidène et une seconde étape en présence de méthanolate de sodium pour déprotéger le groupement acétate (Figure 173).

La modification des conditions réactionnelles a conduit à l'obtention de deux produits. Comme attendu, le mélange **4a/b** a subi une transestérification par le méthanolate présent pour donner majoritairement l'isomère **45b** avec un rendement moyen. Malheureusement, une hydrolyse de l'ester d'éthyle en acide carboxylique a également été observée dans des proportions assez importantes (53% de rendement) pour conduire à l'acide **46**. On peut noter que le mélange **45a/b** a été enrichi en isomère **b** et que pour l'acide **46** seul l'isomère **a** a été obtenu.

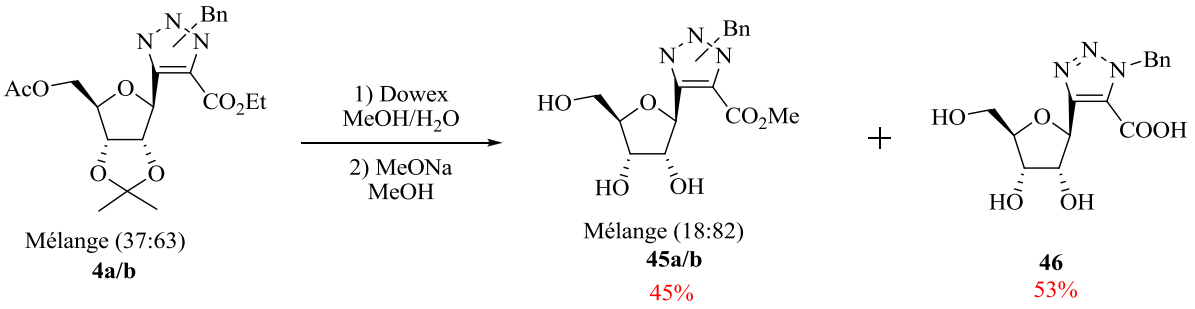


Figure 173 : Déprotection du ribofuranose **4a/b** en deux étapes

Ces réactions nous ont permis d'observer une différence de réactivité entre les deux isomères, l'isomère **4a** semblant être plus réactif que l'isomère **4b**. Des analyses de diffraction de rayons X du composé **45b** ont donc été réalisées (Figure 174), menées par Régis Guillot de l'Université de Paris-Sud, pour observer le positionnement des groupements dans l'espace et ainsi y voir une gène potentielle stérique. Malheureusement, l'isomère **45a** ne cristallise pas et nous n'avons donc pas pu réaliser sa diffraction par rayons X.

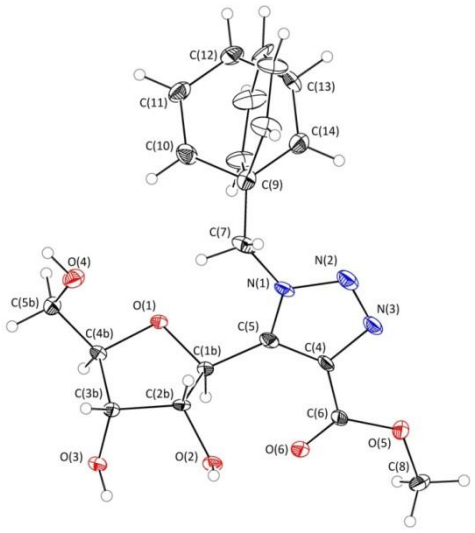


Figure 174 : Diffraction des rayons X du composé **45b**

On peut voir ainsi que le groupement benzyle est désordonné, il possède deux positions également stables (le ratio d'occupation est de 0.511/0.489) représentées sur la Figure 174.

Suite à ces résultats nous avons suivi la réaction de déprotection par HPLC pendant 38 h afin de montrer cette différence de réactivité (Figure 179). Au cours de cette étude, on observe clairement la disparition du produit de départ **4a/b**, l'apparition puis la disparition du produit **44a/b** de déprotection partielle acétylé en 5' et enfin l'apparition des produits attendus **43a/b**

totalement déprotégés (Figure 175). Les temps de rétention respectifs observés sont résumés dans le Tableau 7.

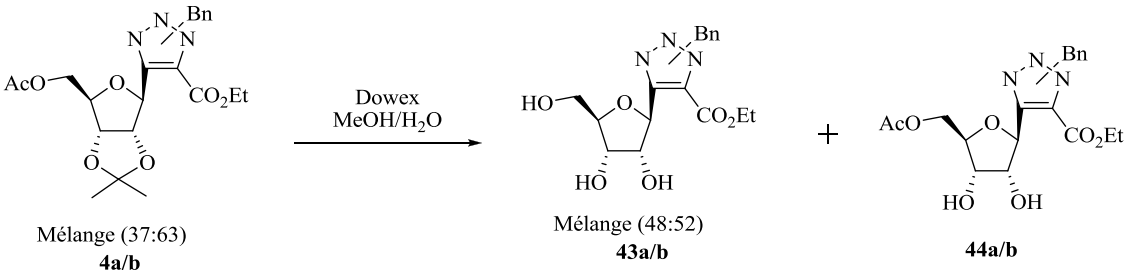


Figure 175 : Déprotection du ribofuranose **4a/b** en milieu acide

En comparant l'aire des pics sur les chromatogrammes (Figure 179), nous avons pu établir les courbes d'apparition et/ou de disparition de nos composés au cours du temps (Figure 176, Figure 177 et Figure 178). Ainsi on remarque qu'on retrouve la même tendance en comparant les isomères **a** et **b** respectivement deux à deux : l'isomère **a** est plus réactif que l'isomère **b** et ce constat se retrouve sur tous les composés plus ou moins protégés.

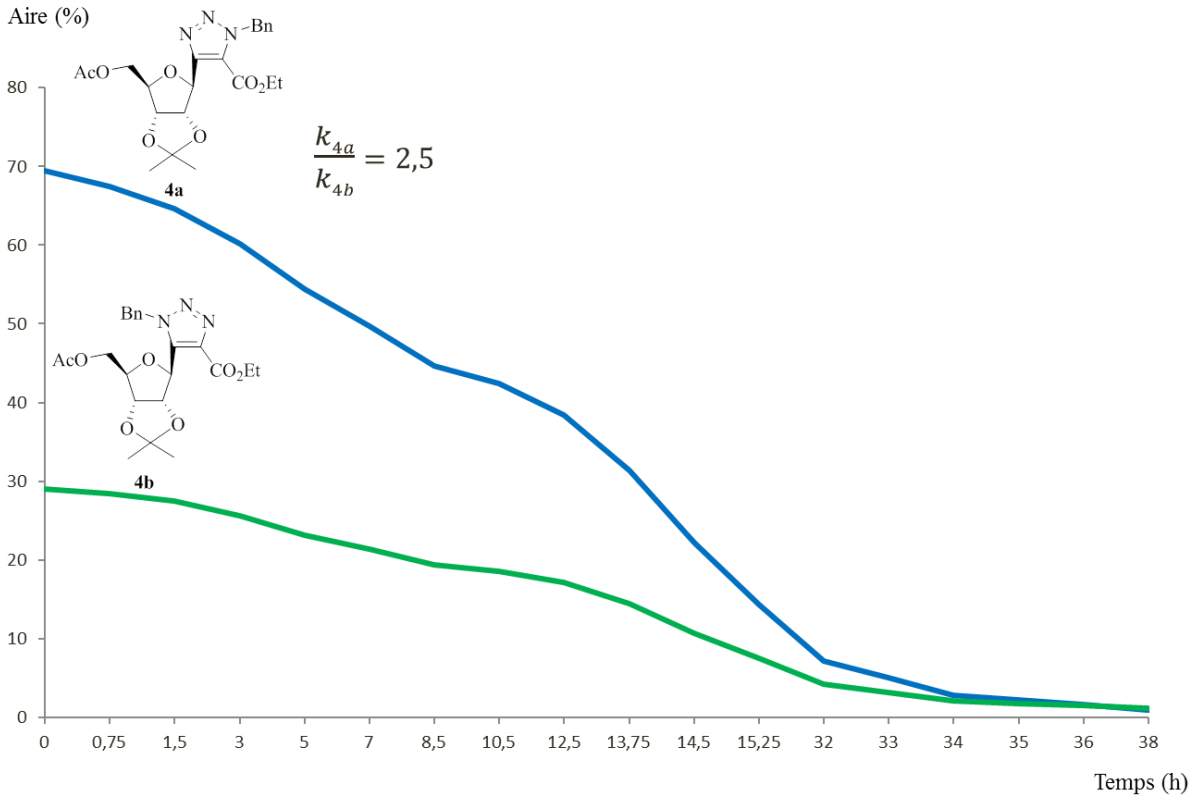


Figure 176 : Courbe de disparition du 1-benzyl-4,5-(5'-acétyl-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate d'éthyle **4a/b**

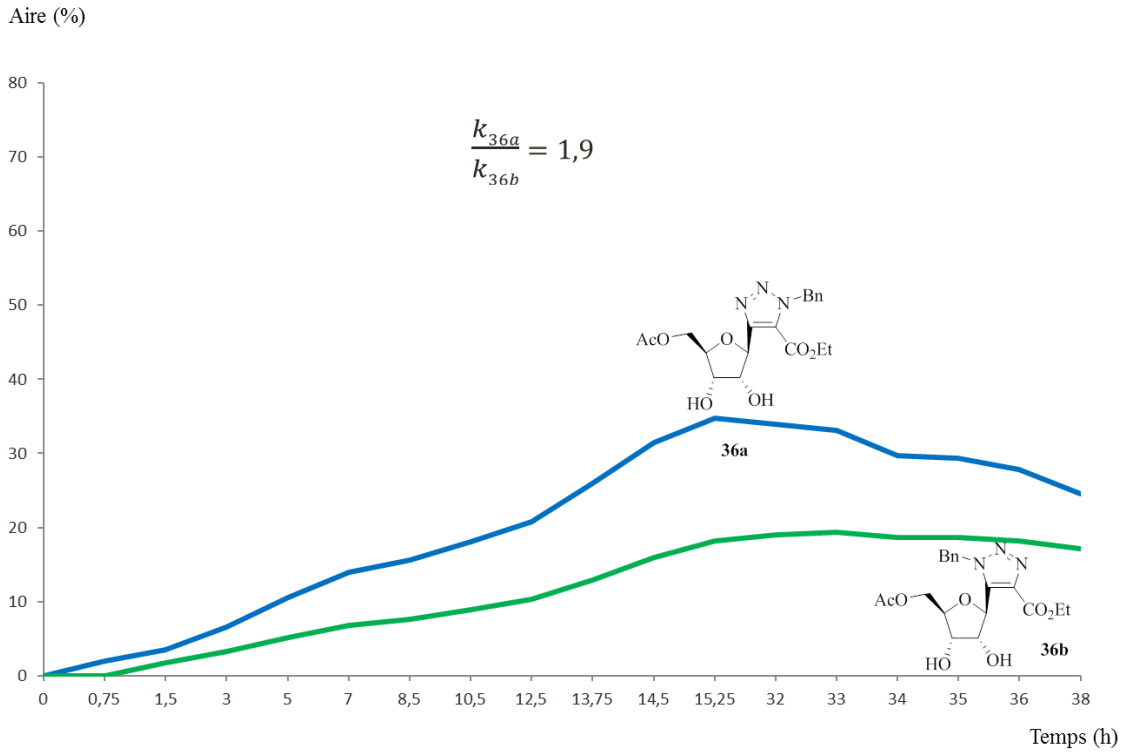


Figure 177 : Courbe de formation puis de disparition du 1-benzyl-4,5-(5'-acétyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate d'éthyle **44a/b**

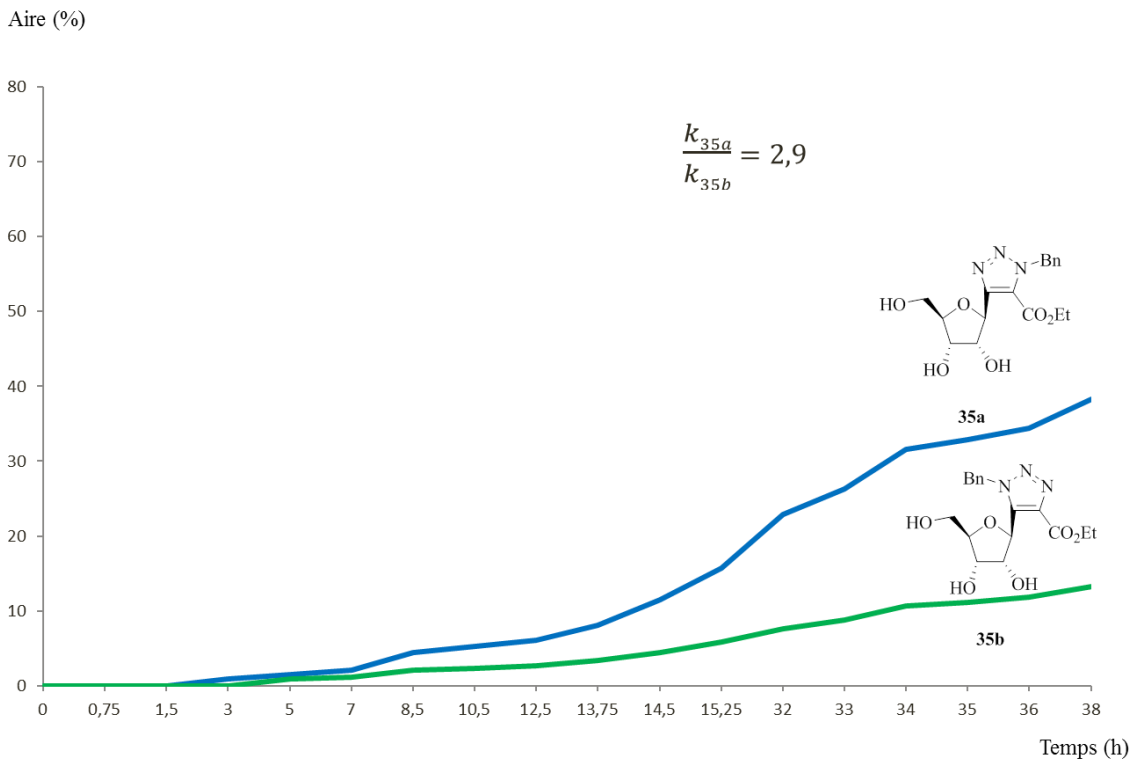


Figure 178 : Courbe de formation du 1-benzyl-4,5-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate d'éthyle **43a/b**

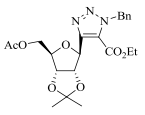
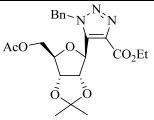
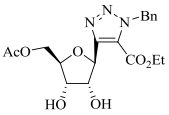
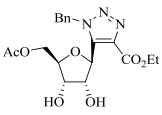
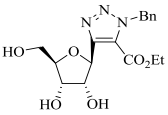
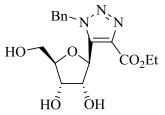
Produit	 **4a**	 **4b**	 **44a**	 **44b**	 **43a**	 **43b**
Temps de rétention	8,5 min	7,6 min	3,7 min	3,3 min	2,3 min	2,0 min

Tableau 7 : Temps de rétention des réactifs et produits de la réaction de déprotection en présence de Dowex

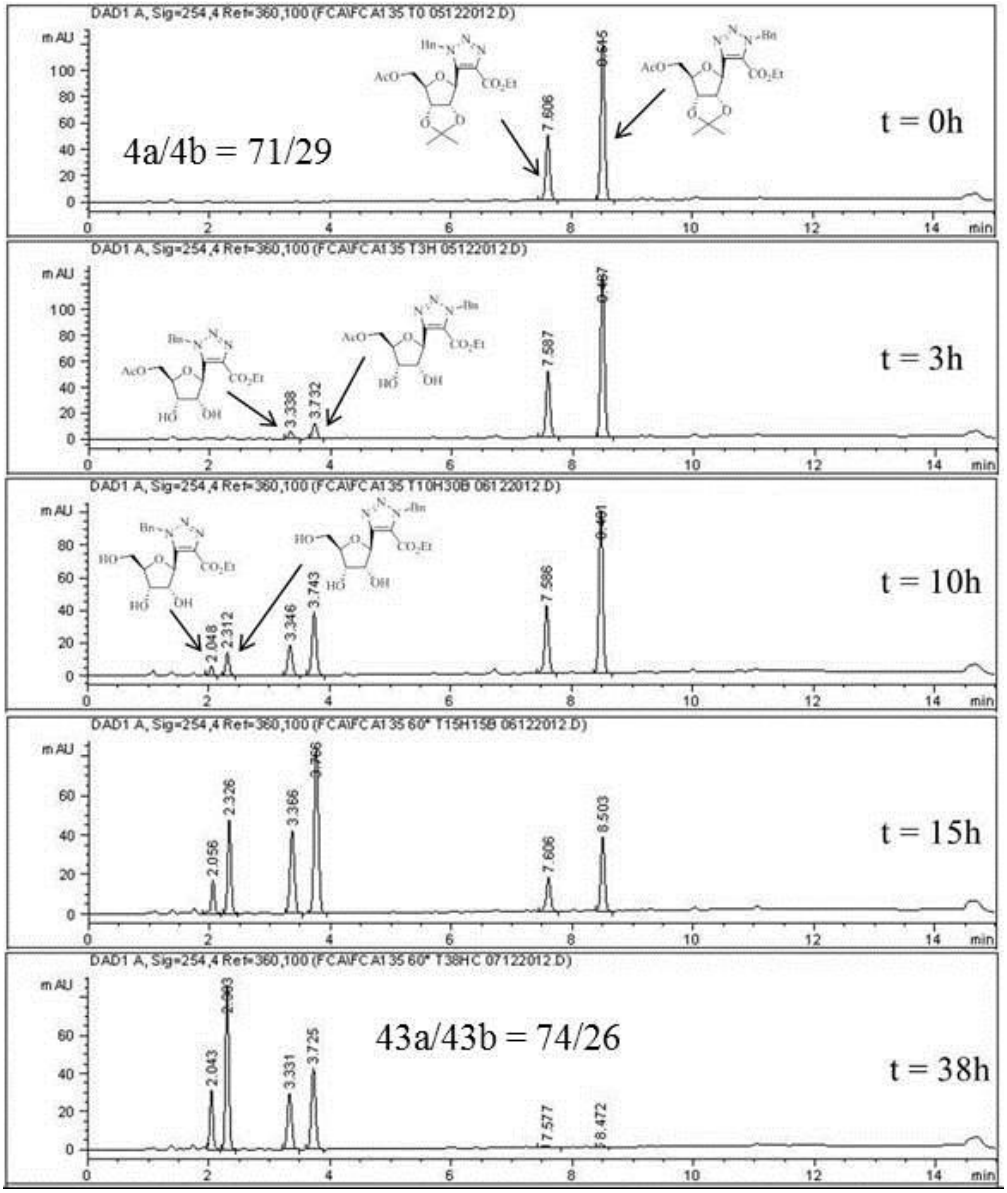


Figure 179 : Suivi par HPLC de la réaction de déprotection à la Dowex

En calculant les pentes des courbes on peut définir une vitesse relative de réaction de l'isomère **a** par rapport à l'isomère **b** (Tableau 8).

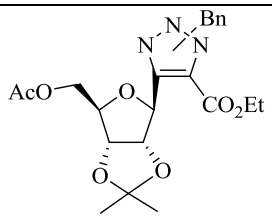
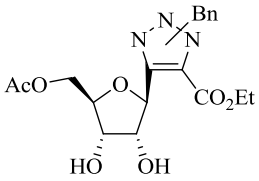
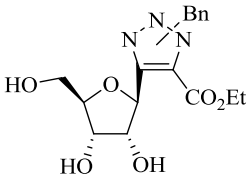
Produit	 **4a/b**	 **44a/b**	 **43a/b**
Vitesse relative isomère a/b	2.5	(1.9)	2.9

Tableau 8 : Vitesses de réaction des isomères **a** et **b**

Ces résultats montrent clairement que l'isomère **a** est plus réactif que l'isomère **b**, qu'il soit sous forme protégée ou non.

Ces différences de réactivité ont également posé problème dans l'étape suivante, lors de la protection du ribofuranose en 3' et 5'.

Notre mélange d'isomères (avec un ester d'éthyle **43a/b** (48:52) ou de méthyle **45a/b** (18:82)) a été traité avec différents groupements protecteurs silylés mais les résultats sont très peu concluants avec des rendements variant de 0 à 19%.

Tout d'abord, l'utilisation du di-*ter*-butylsilyl bis(trifluorométhanesulfonate) sur le mélange **43a/b** (48:52) nous permet d'obtenir le composé désiré **47a/b** (56:44) avec un rendement maximal de 17% mais la réaction n'est pas reproductible (Figure 180).

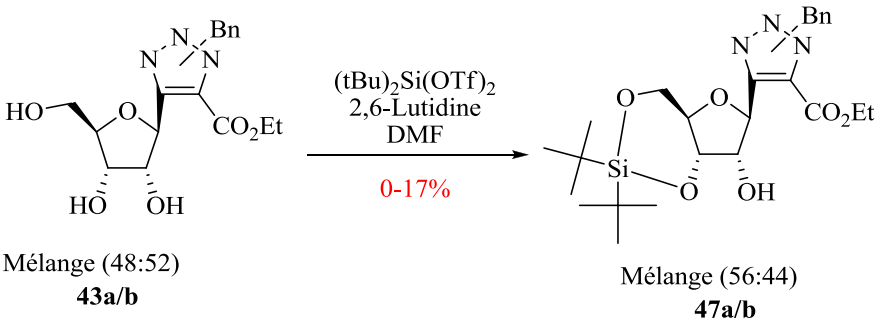


Figure 180 : Silylation du mélange **43a/b** en présence de di-*ter*-butylsilyl bis(trifluorométhanesulfonate)

Ensuite, un autre groupement silylé a été utilisé. Le mélange **45a/b** a été traité par le 1,3-dichloro-1,1,3,3-tétraisopropyldisiloxane ($TIPDSiCl_2$) en présence d'imidazole. Malheureusement, la réaction attendue n'a pas eu lieu (Figure 181).

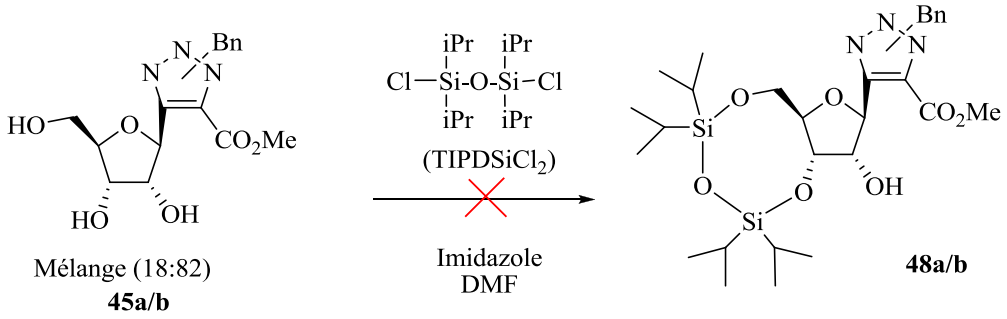


Figure 181 : Silylation du mélange **45a/b** en présence de $TIPDSiCl_2$ et d'imidazole

Par contre, en remplaçant l'imidazole par de la pyridine, le produit attendu est obtenu avec un rendement optimisé de 19% (Figure 182). Cette fois encore, la réaction n'est pas reproductible.

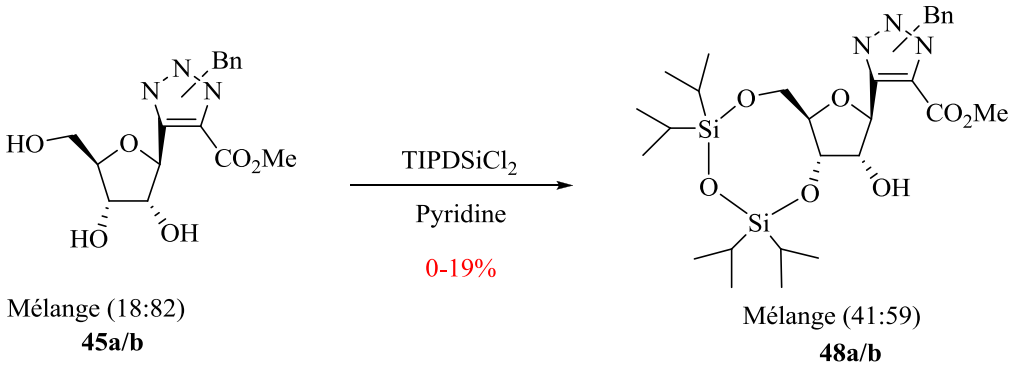


Figure 182 : Silylation du mélange **45a/b** en présence de $TIPDSiCl_2$ et de pyridine

Le seul essai concluant a été obtenu sur l'isomère **43a** seul et permet d'obtenir le produit attendu avec un rendement modeste de 47% (Figure 183). Le groupement protecteur di-*ter*-butylsilyl bis(trifluorométhanesulfonate) a été décrit par Corey et Hopkins[283] dès les années 1980 pour avoir des rendements supérieurs à 90% sur la protection des 1,3-diols. Ce groupement est

283. Corey, E. J.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4871.

aujourd'hui largement utilisé en glycochimie et toujours avec des rendements bien supérieurs à ceux que nous avons obtenus.[284]

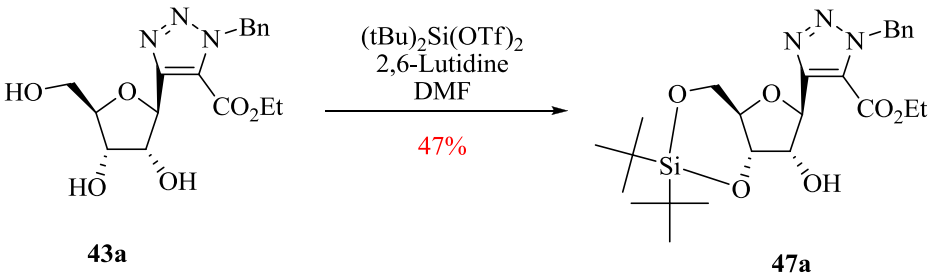


Figure 183 : Silylation de l'isomère a **43a** par le di-tert-butylsilyl bis(trifluorométhanesulfonate)

Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 9 ci-dessous.

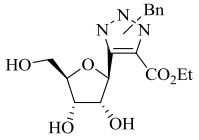
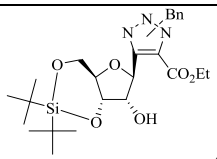
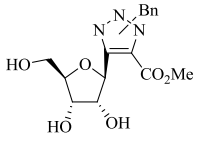
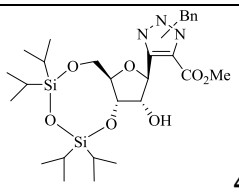
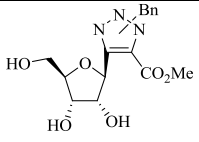
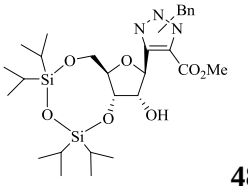
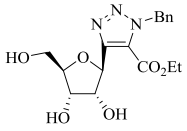
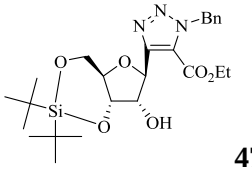
Essai	Produit de départ	Réactif silylé/Base	Produit attendu	Rendement
1	 **43a/b**	$(tBu)_2Si(OTf)_2$ 2,6-Lutidine	 **47a/b**	0-17%
2	 **45a/b**	$TIPDSiCl_2$ Imidazole	 **48a/b**	0%
3	 **45a/b**	$TIPDSiCl_2$ Pyridine	 **48a/b**	0-19%
4	 **43a**	$(tBu)_2Si(OTf)_2$ 2,6-Lutidine	 **47a**	47%

Tableau 9 : Conditions utilisées pour les essais de silylation

284. (a) Canetero, J. C.; de Diego, J. E.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15159. (b) Arthuis, M.; Beaud, R.; Gandon, V.; Roulland, E. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 10510. (c) Mata, G.; Luedtke, N. W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9006.

Pour remédier au problème de différence de réactivité des deux isomères, nous avons alors décidé de déprotéger le groupement benzyle du triazole pour ne plus avoir qu'un seul isomère pur. Le 1-benzyl-4,5-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate de méthyle **45a/b** a ainsi été mis en présence de chlorure de palladium sous atmosphère d'hydrogène pour donner le 5-β-D-ribofuranosyl-1,2,3-triazole-4-carboxylate de méthyle **49** avec un rendement quantitatif (Figure 184).

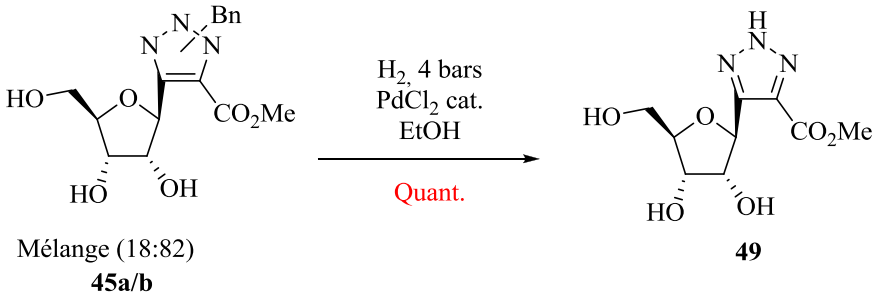


Figure 184 : Hydrogénation du 1-benzyl-4,5-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate de methyle **45a/b**

Le produit **49** ainsi obtenu est ensuite traité avec du 1,3-dichloro-1,1,3,3-tétraisopropyldisiloxane dans la pyridine pour donner le composé silylé attendu **50** avec un faible rendement de 25% (Figure 185).

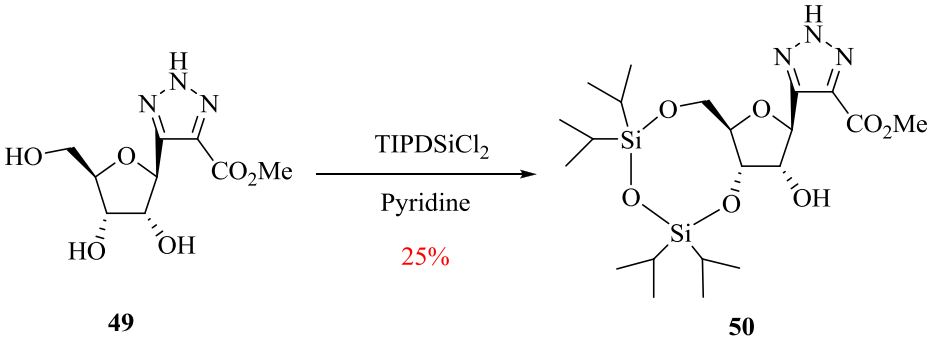


Figure 185 : Silylation du composé **49** en présence de 1,3-dichloro-1,1,3,3-tétraisopropyldisiloxane et de pyridine

I.2.b. Synthèse sur le régioisomère 4a

Devant les résultats mitigés que nous avons obtenus en essayant de travailler sur le mélange d'isomères, nous avons alors décidé de nous concentrer sur l'isomère **4a** seul pour améliorer

les rendements. Les isomères **a** et **b** sont séparés juste après leur préparation lors de l'étape de cycloaddition 1,3-dipolaire pour conduire aux produits attendus avec des rendements respectifs de 31% et 52%.

L'isomère **4a** est ensuite traité avec de la Dowex® 50Wx8 (H^+) dans le méthanol pour donner le composé **43a** attendu avec un rendement de 89%. Celui-ci est ensuite protégé à l'aide du 1,3-dichloro-1,1,3,3-tétraisopropyldisiloxane dans la pyridine pour donner le ribofuranose **51a** avec un rendement de 79% (Figure 186). La séparation des isomères **a** et **b** a permis d'améliorer significativement les rendements des réactions.

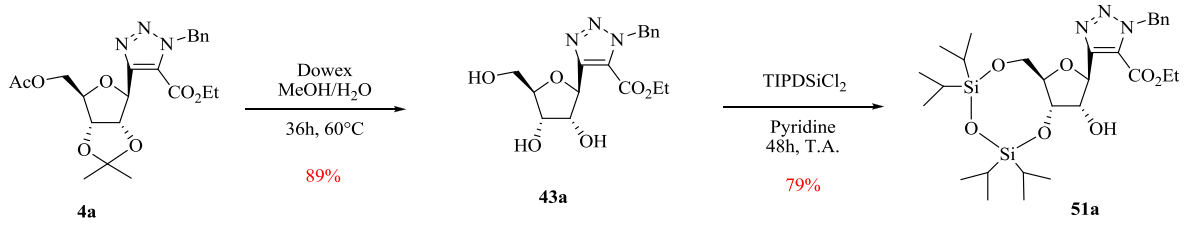


Figure 186 : Synthèse du composé **51a**

Afin de confirmer la structure du composé **51a**, celui-ci a été acétylé en présence d'anhydride acétique et de pyridine pour conduire au produit **52** (Figure 187) dont la RMN affirme bien la modification de l'alcool en position 2'. En effet, en RMN ^{1}H, on constate que le signal du H2' passe de 4.4 à 5.7 ppm, les autres signaux n'étant pas modifiés. De plus, en RMN ^{13}C, on observe un signal à 170 ppm qui correspond au carbonyle d'un acétate et on constate que le signal du C2' est passé de 75 à 77 ppm. Ainsi, le composé **51a** a bien été protégé en 3' et 5' par le groupement $TIPDSiCl_2$.

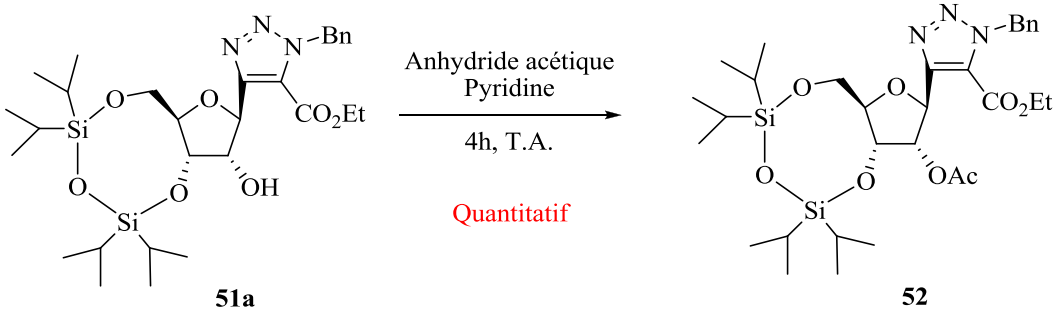


Figure 187 : Acétylation en 2' du composé **51a**

Le composé **51a** est ensuite oxydé en présence du réactif de Dess-Martin pour donner la cétone **53a** avec un rendement de 87% (Figure 188).

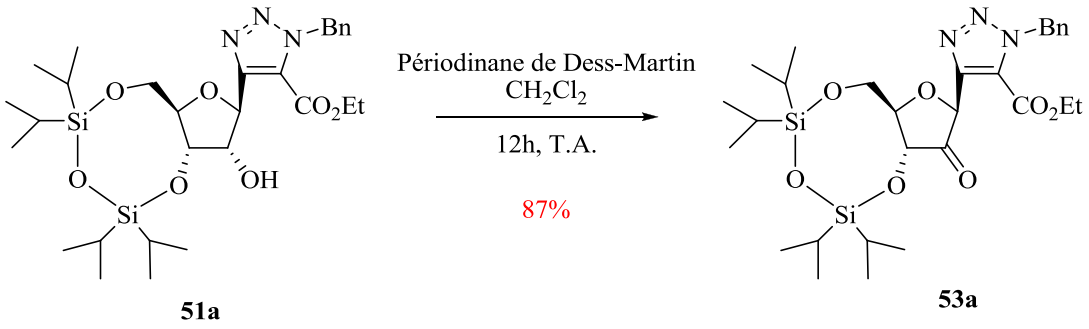


Figure 188 : Oxydation du composé **51a**

Les réactions menant du composé **4a** jusqu'au **53a** ont également été réalisées sur l'isomère **4b** afin de confirmer la différence de réactivité observée entre les deux isomères. L'isomère **4b** a donc été traité en présence de Dowex acide pour donner le produit **43b** avec un rendement de 61%. Celui-ci a été protégé par le 1,3-dichloro-1,1,3,3-tétraisopropyldisiloxane dans la pyridine pour conduire au silyle **51b** avec un rendement de 24%. Ce dernier a finalement été oxydé en présence de périodinane de Dess-Martin pour donner le composé **53b** avec un rendement de 44% (Figure 189).

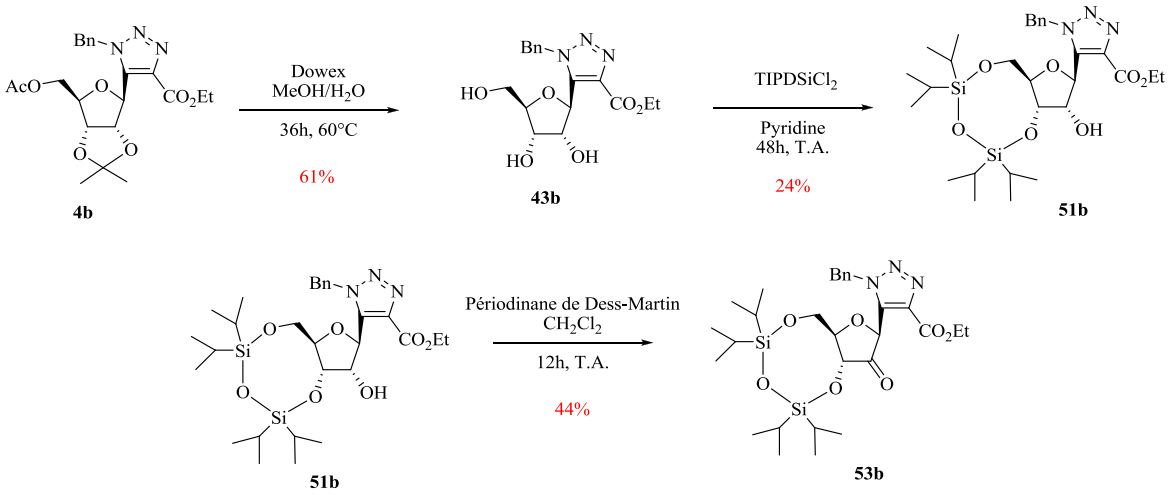


Figure 189 : Synthèse du composé **53b** à partir du nucléoside **4b**

Le produit **53b** a donc été obtenu avec un rendement de 6% sur 3 étapes contre 61% pour le composé **53a** ce qui confirme bien la différence de réactivité entre les séries **a** et **b**.

Le ribonucléoside **53a** a ensuite été méthylé en position 2'. Pour ce faire, plusieurs essais avec des conditions différentes ont été testés. Lors de l'alkylation des 2'-cétonucléosides,

l'organométallique utilisé peut attaquer soit sur la face α soit sur la face β du nucléoside (Figure 190).

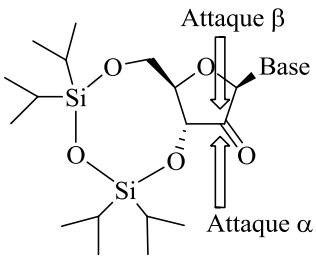


Figure 190 : Sélection faciale de l'attaque nucléophile des 2'-cétonucléosides

Il a été rapporté par Matsuda *et al.*[285] que l'utilisation de méthyllithium ou de triméthylaluminium conduisait exclusivement à une attaque sur la face α, moins encombrée du fait de la présence de la base en β. Au contraire, lorsque du bromure de méthylmagnésium est utilisé on observe une attaque de manière faiblement majoritaire sur la face β (dans des proportions α:β = 1:1.09).

Dans un premier temps, le réactif de méthylation utilisé est le bromure de méthylmagnésium qui donne le composé **54** (2'-β-méthyl) avec un rendement de 19% et le composé **55** (2'-α-méthyl) avec un rendement de 15% (Figure 191).

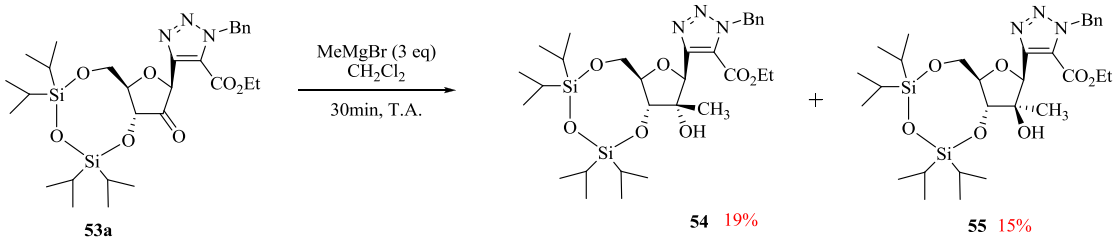


Figure 191 : Méthylation du composé **53a** par MeMgBr

Cette sélectivité peut être expliquée par analogie au cas décrit par Matsuda *et al.* par une coordination du magnésium de l'organomagnésien entre les deux atomes d'oxygène des carbonyles, de sorte que le méthyle attaque par la face β (Figure 192).

Cependant, le composé **54** obtenu majoritairement possède le méthyle en β et non en α comme le produit **55**. La suite de notre stratégie de synthèse impliquant une fluoration avec inversion

285. Takenuki, K.; Itoh, H.; Matsuda, A.; Ueda, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, *38*, 2947.

de configuration, il nous est donc nécessaire d'obtenir le méthyle en α afin de pouvoir accéder à notre cible, le 2'-désoxy-2'-méthyl-2'-fluoro-5-β-D-ribosyl-1,2,3-triazole-4-carboxamide.

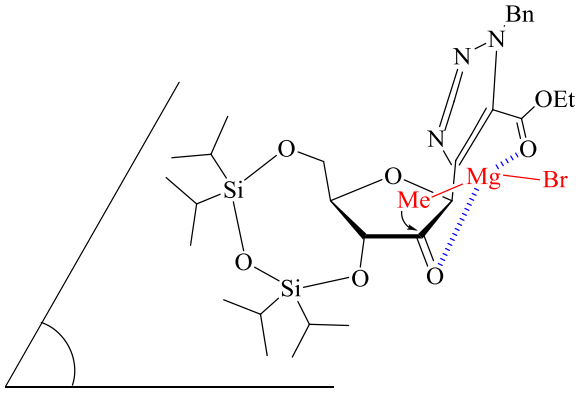


Figure 192 : Coordination du magnésium aux oxygènes permettant une attaque en β

La détermination de la stéréochimie des produits d'addition s'appuie sur les travaux de Matsuda *et al.*, qui ont montré empiriquement que les signaux du CH_3(2') des nucléosides en RMN ^{1}H sont plus déblindés (environ 1,5-1,6 ppm) lorsque celui-ci est en dessous du plan moyen de la molécule que lorsqu'il est au-dessus (environ 1,2 ppm). Or pour nos molécules, le CH_3(2') du composé **54** a un déplacement de 1,00 ppm alors que celui du composé **55** est de 1,28 ppm. On peut donc supposer que le composé **54** a un méthyle au-dessus du plan moyen alors que le composé **55** a un méthyle en dessous du plan moyen de la molécule par analogie à la littérature.

Pour confirmer ces hypothèses, la diastéréoisomérie des composés **54** et **55** a été élucidée par des expériences NOESY 1D et 2D menées par les Dr Jonathan Farjon et Jean Pierre Baltaze de l'Université de Paris-Sud (ICMMO).

Dans un premier temps, ils ont effectué les spectres NOESY 2D des deux composés sur un spectromètre à la fréquence de résonance du proton de 400 MHz et à température ambiante. Cependant, les deux spectres présentent des ambiguïtés d'interprétation. En particulier pour le composé **54**, des effets nOe longues distances entre H1 et H3, ainsi qu'entre H1 et le CH_3(2') sont détectés et on observe la même chose pour le composé **55**. (Figure 193 et Figure 194).

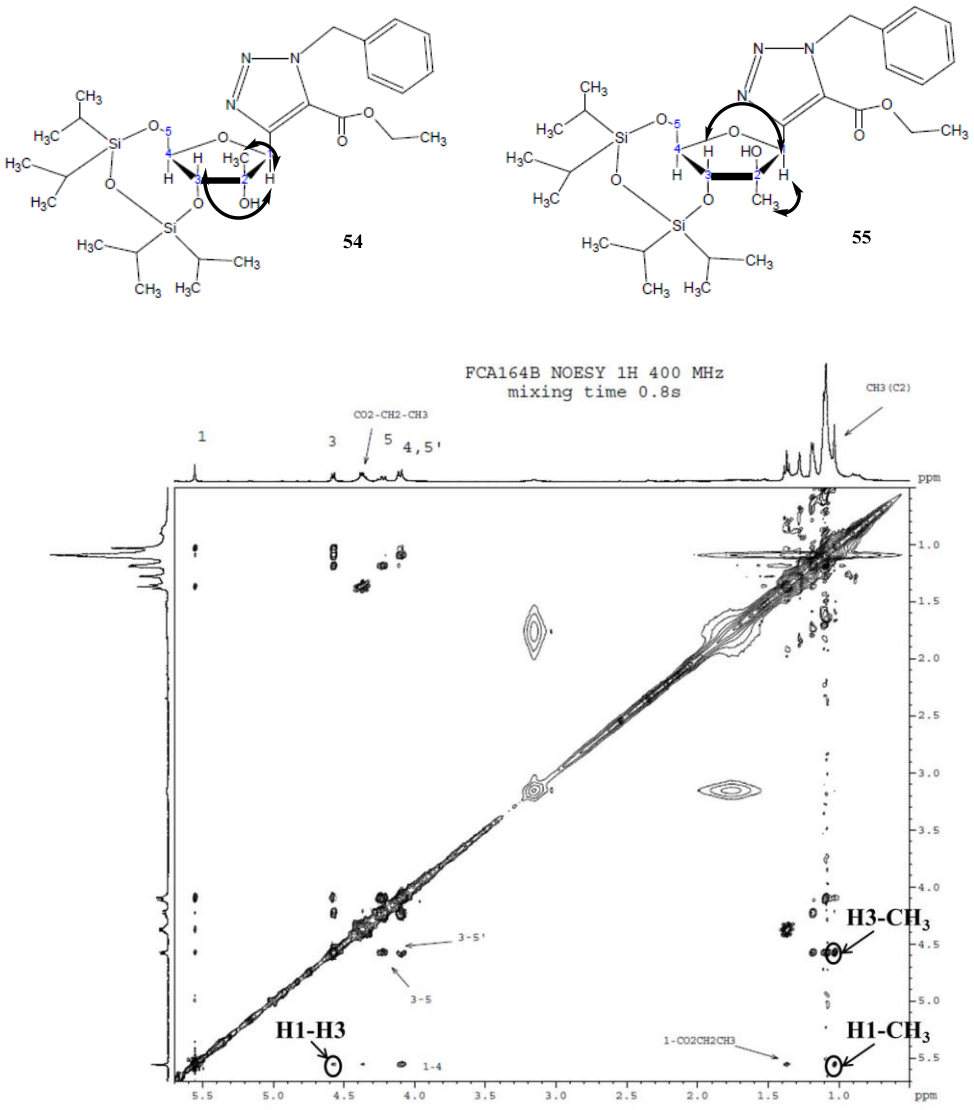


Figure 193 : NOESY 2D du composé **54**

Il apparaît que le cycle à cinq atomes est déformé certainement en raison de la contrainte de cycle due à la protection du ribose en 3' et 5' de telle sorte que les effets nOe autrement dit les distances entre les protons H1/ H3 et H1/ CH_3(2') ne permettent pas de décider de la position du CH_3.

Devant l'impossibilité de déterminer la stéréochimie du CH_3, des investigations plus poussées ont été effectuées avec des expériences NOESY 1D sélectives. Cette expérience consiste à inverser sélectivement un noyau d'intérêt et d'observer les Effets Overhauser nucléaires entre ce noyau et tous les autres noyaux de la molécule à moins de 5 Å. D'autre part, l'expérience 1D permet d'obtenir des résultats plus fiables dans des temps plus courts en permettant d'avoir des temps de retour à l'équilibre entre deux expériences plus longs (20s au lieu de 3s pour la 2D).

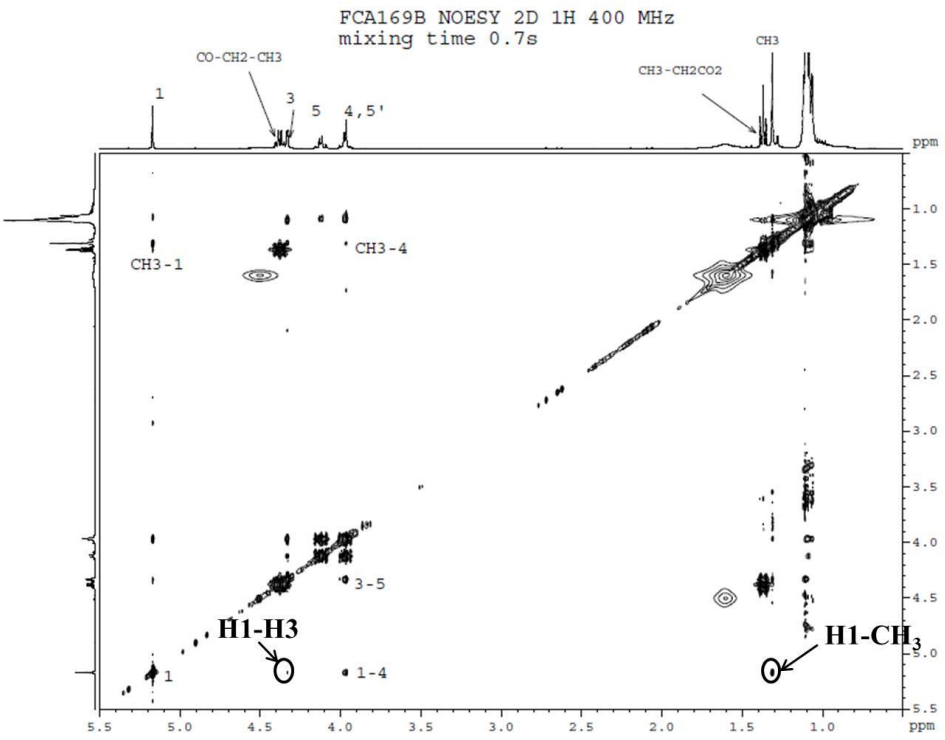


Figure 194 : NOESY 2D du composé **55**

Sur un spectre NOESY 1D enregistré, le signal sélectionné aura une plus grande intensité, par rapport aux signaux des autres noyaux qui ont un contact nOe avec lui. Le signal nOe résultant sera quant à lui plus faible en intensité et de signe opposé par rapport au signal inversé. Le rapport d'intégrale entre le signal sélectionné et les réponses nOe est directement relié à la distance entre les deux noyaux. En effet, plus le rapport est grand plus la distance entre les noyaux est petite car le nOe est proportionnel à $\mathbf{r_{ij}^{-6}}$, $\mathbf{r_{ij}}$ étant la distance interatomique entre les noyaux **i** et **j**.

Deux types de sélection ont été réalisées sur les noyaux d'intérêt H1 et H3.

Dans un premier temps, pour les composés **54** et **55**, les protons H3 ont été excités sélectivement (Figure 195 et Figure 196). Les nOe observés pour le composé **54** sont par intensité décroissante CH_3(2')>H5>H5'-H4>H1 (Tableau 10). Les nOe confirment que H3 et CH_3(2') sont spatialement proches dans la structure pour **54**. Par contre pour le composé **55**, les intensités nOe diminuent H5'-H4(fort)>CH_3(2')>H1 (Tableau 10). De la même manière, le proton H1 a également été excité sélectivement (Figure 197 et Figure 198). Pour le composé **54** les intensités nOe diminuent H4-H5'>CH_3(2')>H3 alors que pour le composé **55** nous avons : CH_3(2') >H5'-H4 (Tableau 10). Cette deuxième série de nOe confirme que le CH_3(2') est plus proche de H1 dans le composé **55** que dans le composé **54**.

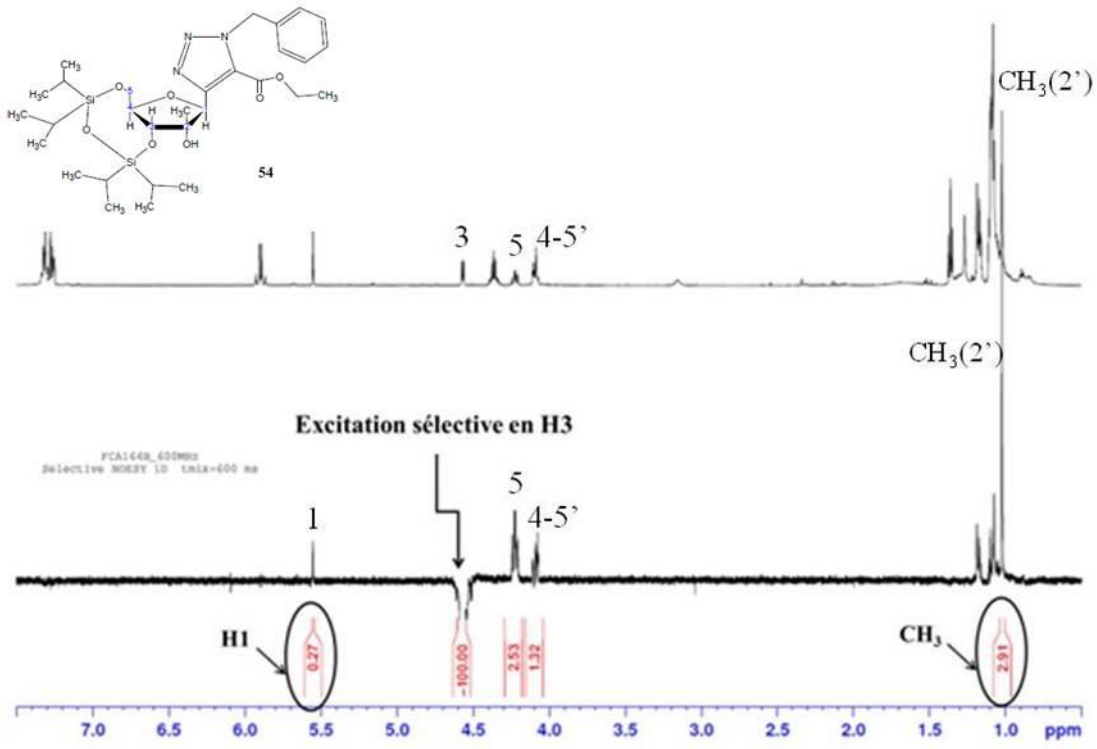


Figure 195 : NOESY 1D du composé **54** (excitation sélective en H3)

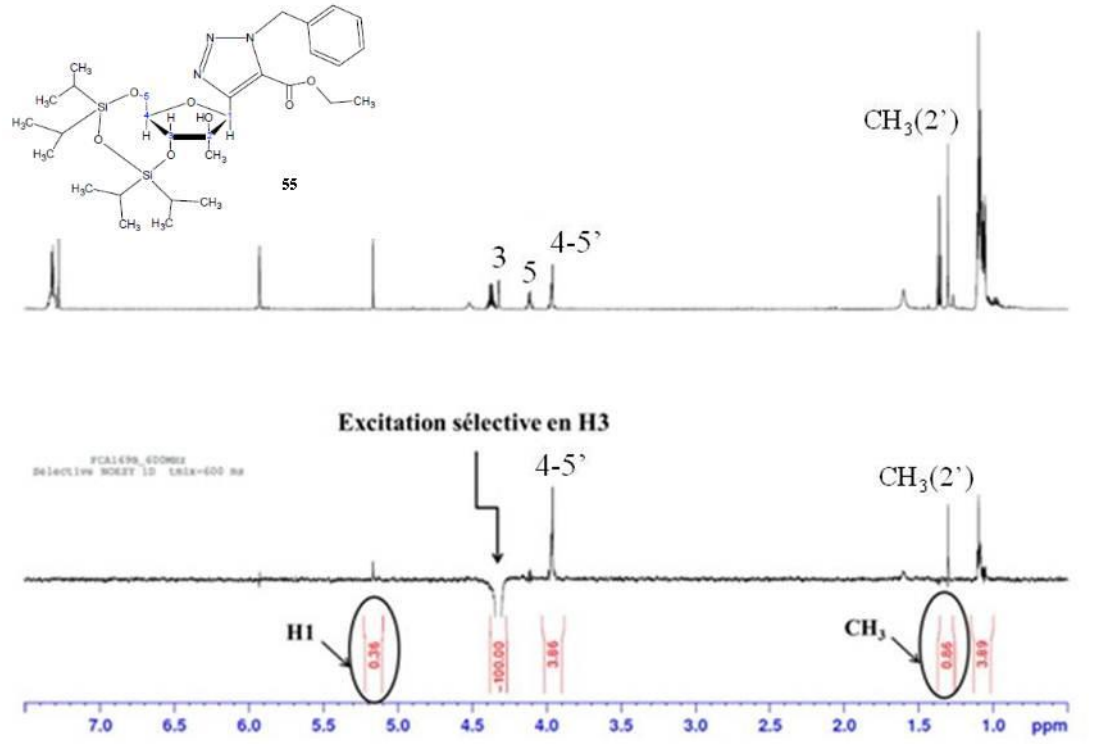


Figure 196 : NOESY 1D du composé **55** (excitation sélective en H3)

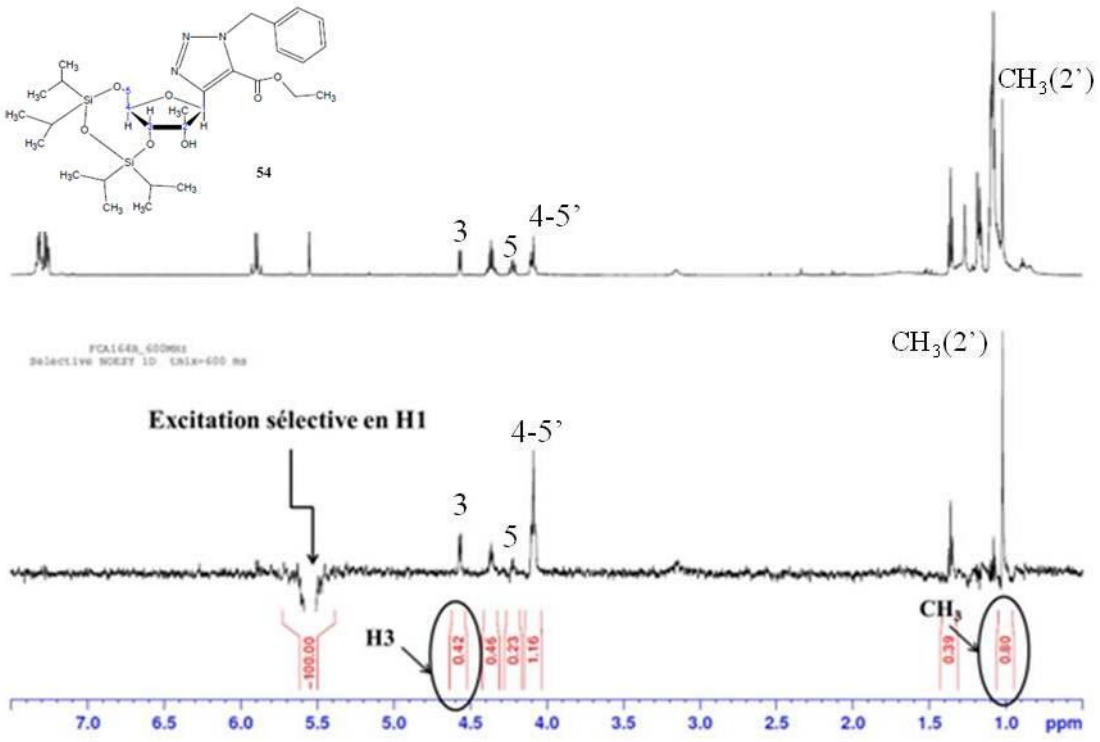


Figure 197: NOESY 1D du composé **54** (excitation sélective en H1)

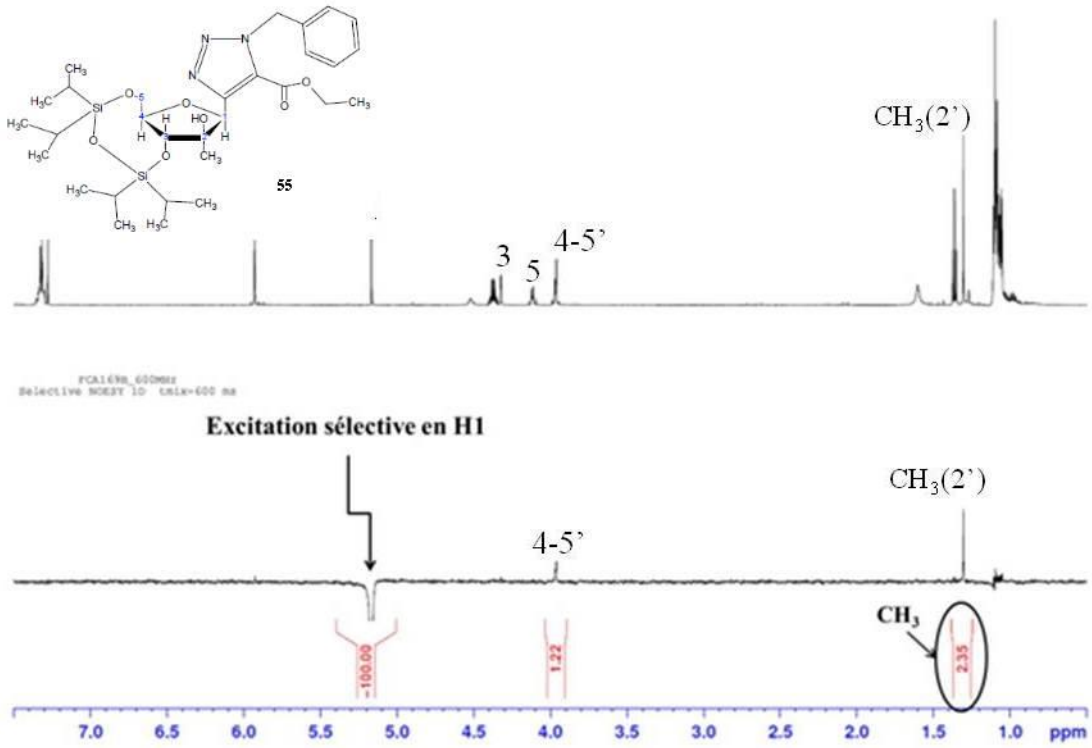


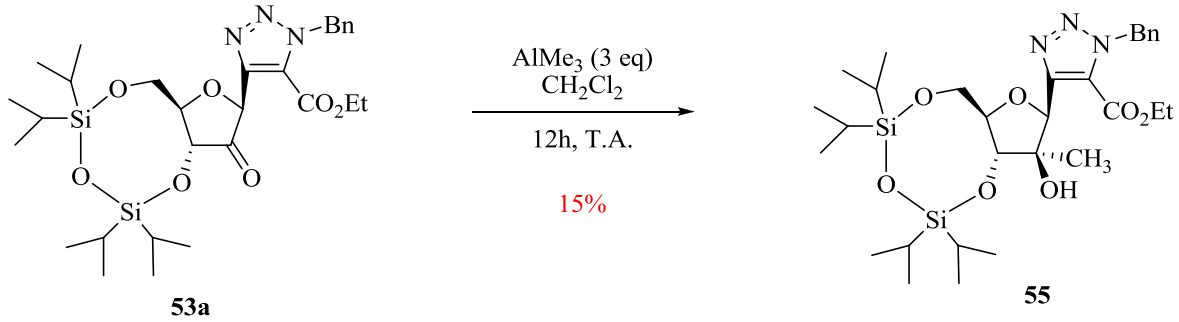
Figure 198 : NOESY 1D du composé **55** (excitation sélective en H1)

Noyaux sélectionnés	Composé 54					Composé 55				
	H1	**H3**	**H5**	**H4/H5'**	**CH_3(2')**	**H1**	**H3**	**H5**	**H4/H5'**	**CH_3(2')**
H1	-100	0.42	0.23	1.16	**0.39**	-100	0	0	1.22	**2.35**
H3	0.27	-100	2.53	1.32	**2.91**	0.36	-100	0	3.86	**0.86**

Tableau 10 : Résultats des nOe observés lors des excitations sélectives pour les composés **54** et **55**

En conclusion, nous avons pu déterminer que dans le composé **55**, le CH_3(2') du ribose est en dessous du plan moyen, alors que dans le composé **54**, le CH_3 est au-dessus du plan moyen. Ces résultats confirment la règle empirique établie précédemment.

Nous avons utilisé ensuite du triméthylaluminium[234] qui nous a permis d'obtenir uniquement l'α-méthyle désiré **55** avec un rendement de 15% (Figure 199).



53a **55**

Figure 199 : Méthylation du composé **53a** par $AlMe_3$

Pour augmenter les rendements de cette réaction qui restent relativement faibles (19% pour le composé **54** et seulement 15% pour le composé **55**) et augmenter la sélectivité en faveur du composé **55** nous avons essayé un autre agent de méthylation. Ainsi en faisant réagir la cétone **53a** avec du méthyllithium[278] plusieurs produits ont été obtenus : un mélange inséparable du produit de départ **53a** avec le composé **55**, le composé **54** et enfin le composé **56** résultant de l'hydroxylation en α de la cétone (Figure 200).

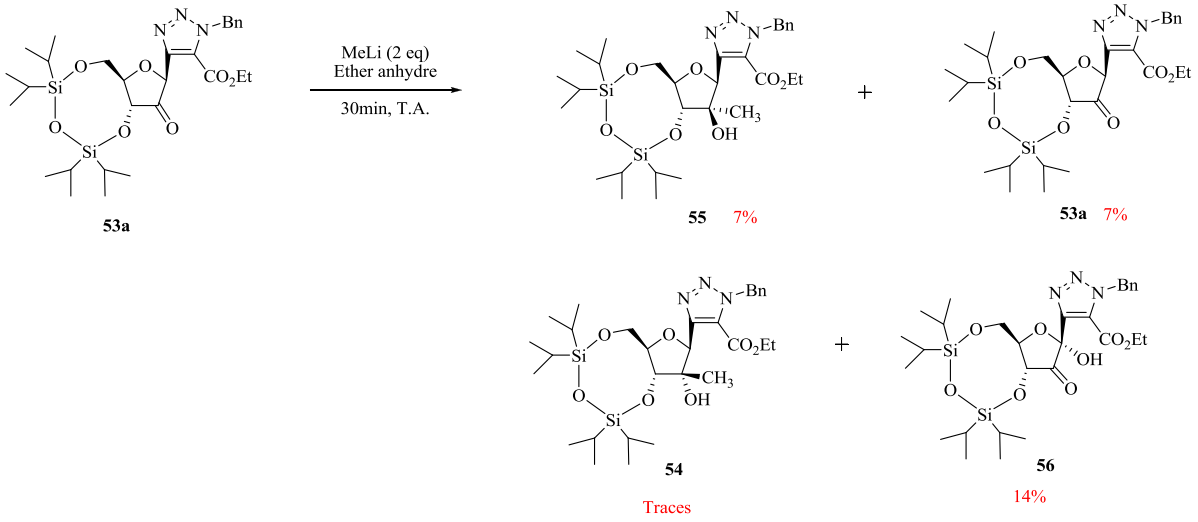


Figure 200 : Méthylation du composé **53a** par MeLi

En effet, on peut observer en RMN ^{13}C pour le composé **56** des signaux à 205 et 159 ppm qui montrent la présence de la cétone et de l'ester, de plus le signal correspondant au C1' passe de 72 à 95 ppm et correspond à un carbone quaternaire (Figure 201). En RMN ^{1}H, on peut constater l'absence de H1 par rapport au produit de départ. L'analyse HRMS, où une masse de 619.2720 est mesurée pour $C_{29}H_{45}N_3O_8Si_2$ (masse théorique : 619.2745), confirme la quaternisation du composé **56** par un alcool en position 1'.

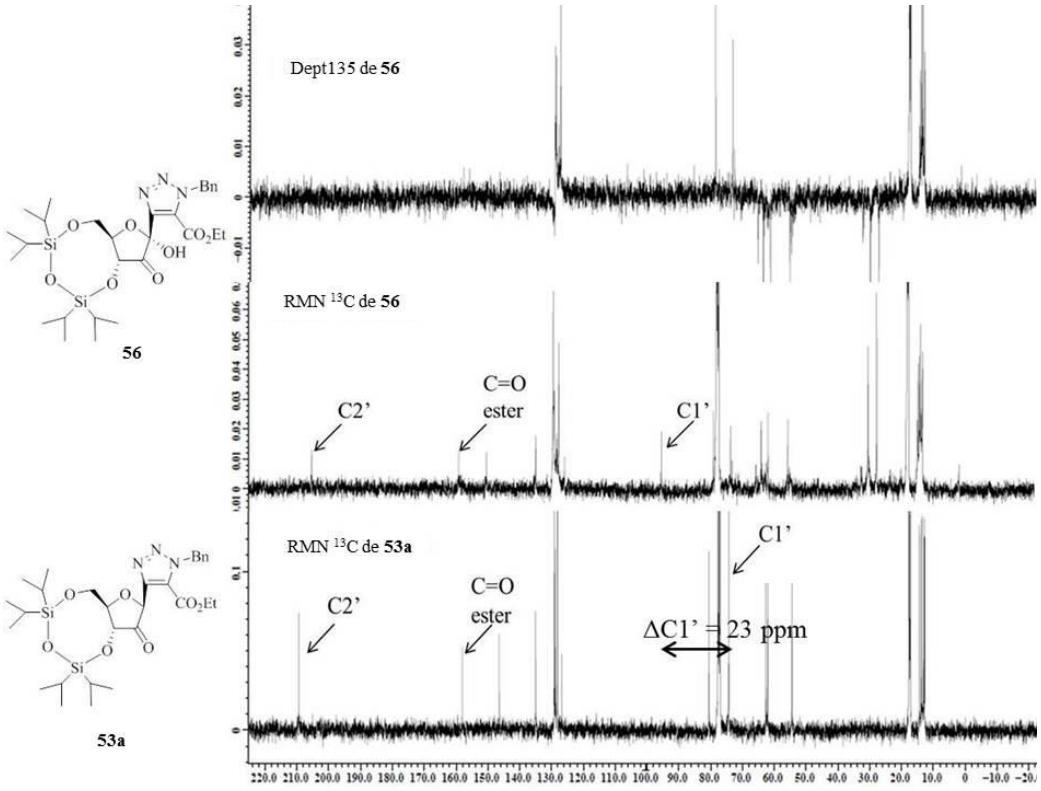


Figure 201 : RMN ^{13}C et Dept135 du composé **56**

Le mécanisme supposé de la formation du composé **56** passe par la déprotonation en α de la cétone à l'aide du méthyllithium. L'énolate ainsi formé pourrait réagir avec des hydroxypéroxydes présents dans l'éther diéthylique (Figure 202). Ces hydropéroxydes peuvent se former par autoxydation au contact de l'air.

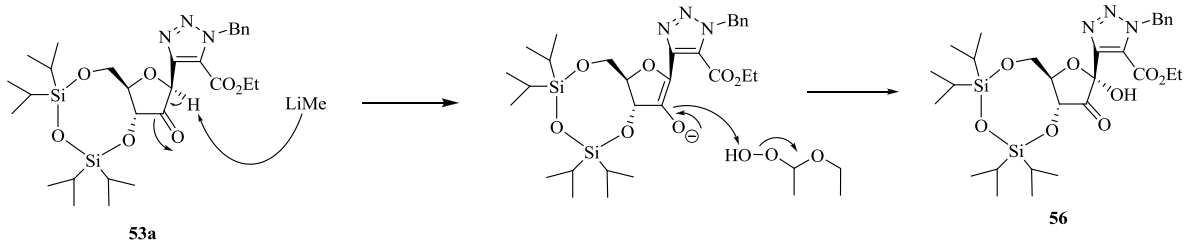


Figure 202 : Mécanisme supposé d'hydroxylation en α de la cétone

L'utilisation du méthyllithium s'étant révélée problématique, nous avons essayé à nouveau d'utiliser le triméthylaluminium qui nous avait donné les meilleurs résultats. En réduisant la durée de la réaction pour éviter la dégradation du produit qui intervient lorsque des temps trop longs sont impliqués,[234] le composé **55** a ainsi pu être obtenu avec un rendement de 87% (Figure 203).

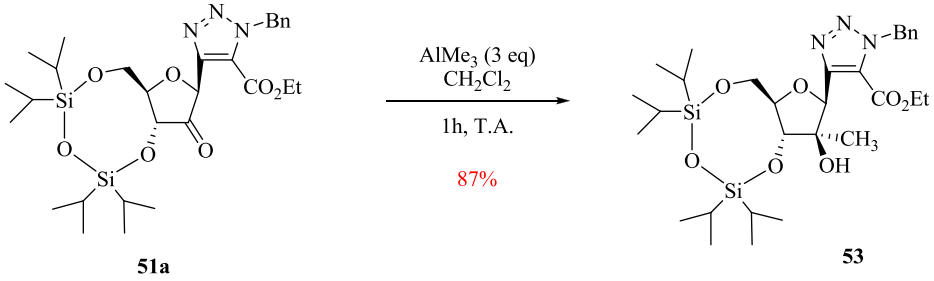


Figure 203 : Méthylation du composé **53a** (par $AlMe_3$)

Les différentes conditions de méthylation utilisées et les pourcentages respectifs de l'α-méthyle **54** et du β-méthyle **55** sont résumées dans le Tableau 11.

Essai	Agent méthylant	Temps de réaction	% de l'α-méthyle	% du β-méthyle
1	MeMgBr	30 min	19	15
2	$AlMe_3$	12h	0	15
3	MeLi	30 min	Traces	7
4	$AlMe_3$	1h	0	87

Tableau 11 : Conditions de méthylation utilisées

Le produit **56** qui s'est formé au cours de la réaction de fluoration est très intéressant car il ouvre une voie d'obtention de composés quaternisés en 1' comme décrits par Gilead Sciences[286] très récemment, notamment avec des groupements nitriles (Figure 204). En effet, le composé quaternisé en 1' par un groupement nitrile a montré les meilleurs résultats anti-VHC avec une EC_{50} de 4.1 µM et une très faible cytotoxicité, de même que son triphosphate qui a une IC_{50} de 5.6 µM. Son activité antivirale résulte de l'inhibition de l'ARN polymérase ARN-dépendante.

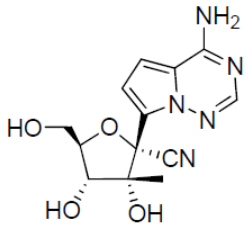


Figure 204 : Exemple de composé quaternisé en 1' par un groupement nitrile, synthétisé par Gilead Sciences

Il existe très peu de *N*-nucléosides quaternisés en 1' car ils sont chimiquement très instables et sont très vite dégradés.[287] C'est pourquoi on trouve surtout des *C*-nucléosides beaucoup plus stables à l'hydrolyse en milieu biologique.

Les *C*-nucléosides quaternisés en 1' sont obtenus de la manière suivante : l'addition d'un hétérocycle sur une cétone en position 1 d'un sucre en présence de 1,1,4,4-tétraméthyl-1,4-dichlorodisilyléthylène et de butyllithium, permet d'obtenir un *C*-nucléoside hydroxylé en 1' et de rendre cette position fonctionnalisable, par exemple par un groupement nitrile en traitant le produit obtenu par du cyanure de triméthylsilyle et du triflate de triméthylsilyle (Figure 205). On peut également fonctionnaliser en 1' par un groupement méthyle (en traitant avec du triméthylaluminium), vinyle (en traitant avec du bromure de vinylmagnésium) ou éthynyle (en traitant avec du chlorure d'éthynylmagnésium).[288]

286. Cho, A.; Zhang, L.; Xu, J.; Lee, R.; Butler, T.; Metobo, S.; Aktoudianakis, V.; Lew, W.; Ye, H.; Clarke, M.; Doerffler, E.; Byun, D.; Wang, T.; Babusis, D.; Carey, A. C.; German, P.; Sauer, D.; Zhong, W.; Rossi, S.; Fenaux, M.; McHutchison, J. G.; Perry, J.; Feng, J.; Ray, A. S.; Kim, C. U. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1812.

287. (a) Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Pasqualini, M.; Petrelli, R.; Vita, P.; Jayaram, H. N.; Horvath, Z.; Szekeres, T.; Grifantini, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4983. (b) Damont, A.; Dukhan, D.; Gosselin, G.; Peyronnet, J.; Storer, R. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2007**, *26*, 1431. (c) Yoshimura, Y.; Kano, F.; Miyazaki, S.; Ashida, N.; Sakata, S.; Haraguchi, K.; Itoh, Y.; Tanaka, H.; Miyasaka, T. *Nucleosides Nucleotides* **1996**, *15*, 305.

288. Cho, A.; Saunders, O. L.; Butler, T.; Zhang, L.; Xu, J.; Vela, J. E.; Feng, J. Y.; Ray, A. S.; Kim, C. U. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2012**, *22*, 2705.

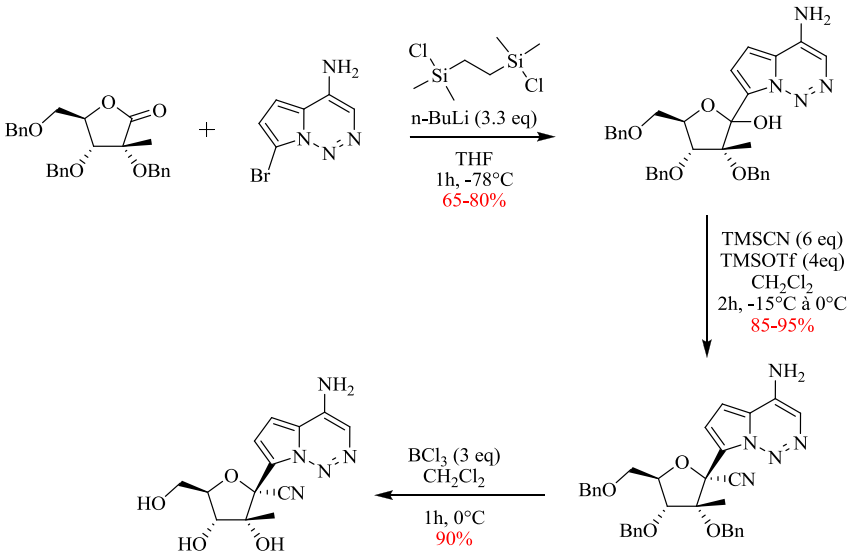


Figure 205 : Synthèse de *C*-nucléosides quaternisés en position 1'

Nous souhaitions réaliser cette hydroxylation en C1' de façon contrôlée. Pour la formation d'un tel α-cétol, nous avons tenté les conditions de Jeffrey et Sarpong[289] qui ont décrit une telle hydroxylation en position benzylique en présence d'une quantité catalytique de carbonate de potassium (Figure 206) sans préciser l'oxydant conduisant à l'α-hydroxylation. Mais un essai réalisé dans les mêmes conditions sur notre cétone **53b** ne nous a pas permis d'obtenir le produit désiré.

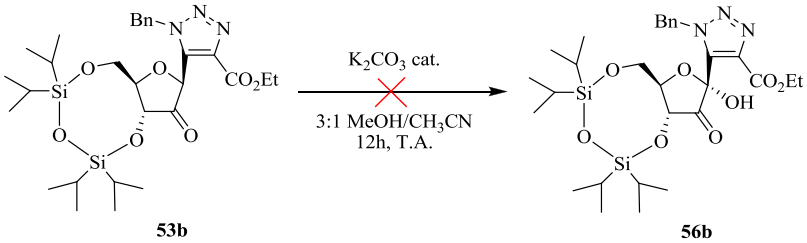


Figure 206 : Formation d'un α-cétol en présence de carbonate de potassium

Le composé méthylé **55** a ensuite été traité par un agent de fluoration. L'action du DAST[290] a donné lieu à la formation de quatre produits : le produit attendu **57**, deux produits d'élimination

289. Jeffrey, J. L. ; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5450.

290. CNRS, Université de Montpellier II, Idenix Pharmaceuticals Inc *Compounds And Pharmaceutical Compositions For The Treatment Of Viral Infections*, Patent US 2009/0169504 A1, **2009**

58 et **59** et un dernier produit **60** qui n'a pas pu être identifié (Figure 207). Les deux composés **57** et **58** se présentent sous la forme d'un mélange inséparable par chromatographie.

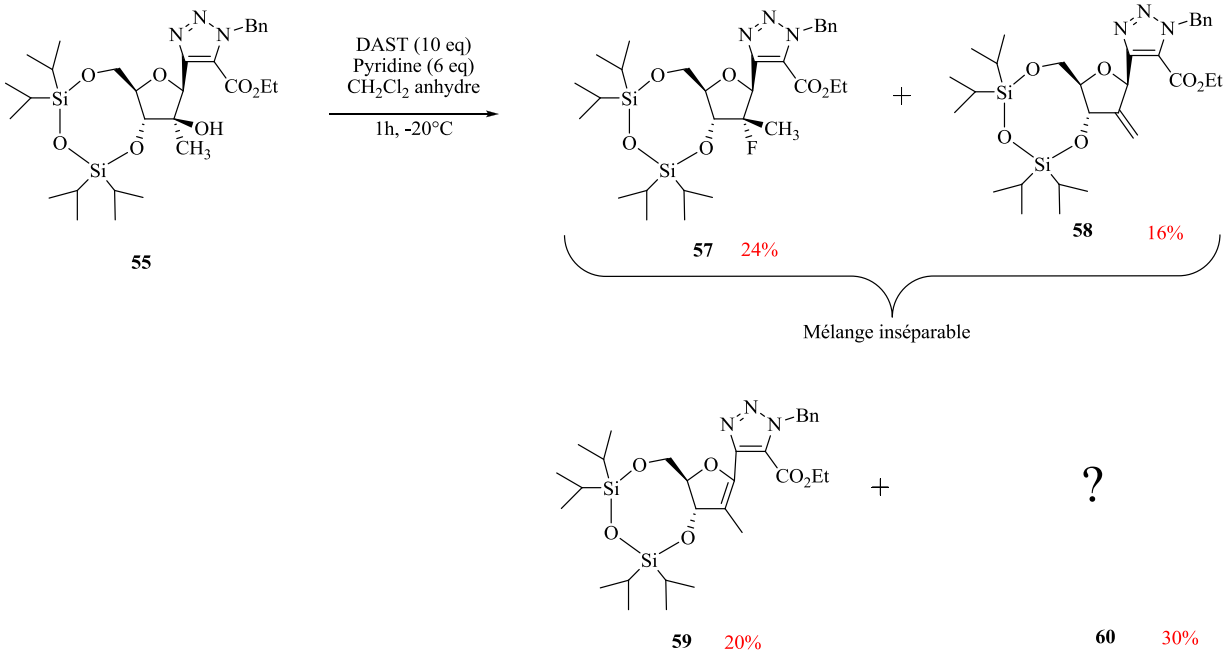


Figure 207 : Fluoration du composé **55**

Le composé **57** est le résultat d'une inversion de configuration suite à la fluoration en présence de DAST. Des analyses seront menées sur le 2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-5-β-D-ribofuranosyl-1,2,3-triazole-4-carboxamide cible pour le confirmer.

Dans la littérature, cette réaction entraîne le plus souvent une inversion de configuration[278,291] bien que Yang *et al.*[292] aient rapporté une rétention de configuration lors de l'utilisation du DAST sur des 2-bromométhyl-*myo*-inositols.

La RMN ^{13}C du produit d'élimination **58** montre un signal à 107 ppm qui correspond à un CH_2 (Figure 208). Les protons correspondants se retrouvent en RMN ^{1}H à 4.94 et 5.21 ppm ce qui est consistant avec des protons d'alcène. Cette molécule ne présente aucun signal en fluor comme nous le montre la RMN ^{19}F ainsi que l'absence de couplage dans les RMN ^{1}H et ^{13}C.

291. (a) Wachtmeister, J.; Mühlman, A.; Classon, B.; Samuelsson, B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10761. (b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2002**, *2002*, 2561.

292. Shu Yang, S.; Chiang, Y. P.; Beattie, T. R. *Carbohydr. Res.* **1993**, *249*, 259.

Ces résultats ont été confirmés par HRMS où on trouve une masse à 602.3092 pour $C_{30}H_{48}N_3O_6Si_2$ (masse théorique : 602.3082).

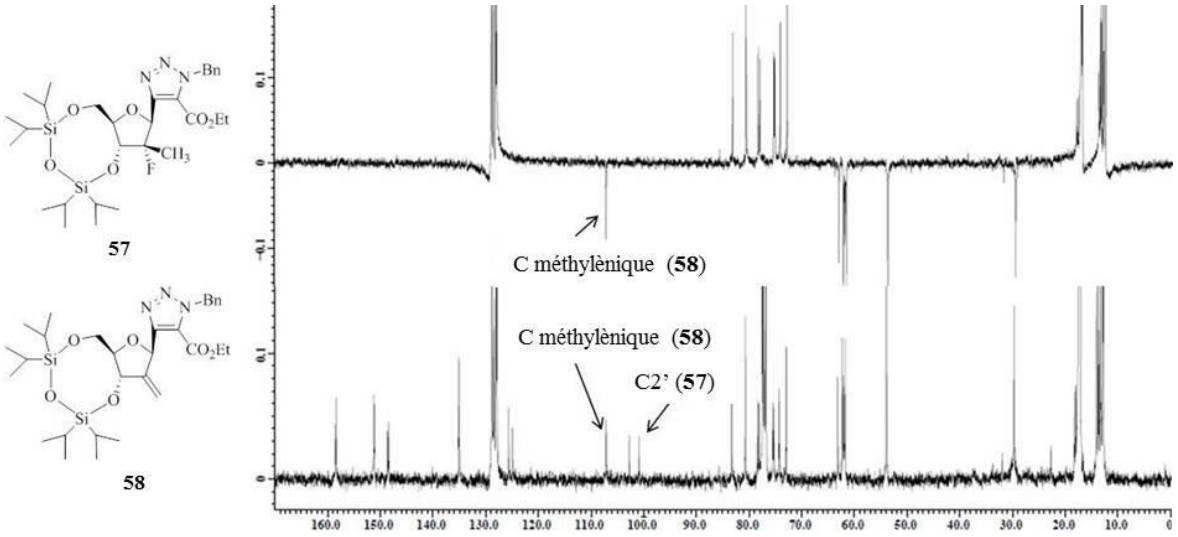


Figure 208 : RMN ^{13}C et Dept135 des composés **57** et **58**

En RMN ^{1}H, on peut voir que les protons H1' et H3' de la molécule **57** font un couplage avec le fluor présent (signal à -156 ppm en RMN ^{19}F), de même que les carbones C1', C2' et C3'. Ces résultats ont été confirmés par HRMS où on trouve une masse à 622.3115 pour $C_{30}H_{49}FN_3O_6Si_2$ (masse théorique : 622.3144).

De la même façon nous avons déterminé la structure du second produit d'élimination **59**. Cette molécule ne présente aucun signal en fluor comme nous le montre la RMN ^{19}F ainsi que l'absence de couplage dans les RMN ^{1}H et ^{13}C. De plus, en RMN ^{13}C on constate que C1' et C2' sont beaucoup plus déblindés avec des signaux respectifs à 142 et 114 ppm contre 77 et 82 ppm pour le produit de départ, ce sont tous les deux des carbones quaternaires (Figure 209).

En RMN ^{1}H, on observe l'absence de H1' et le déblindage de H3' qui passe de 4.3 à 5.2 ppm. Ces résultats ont été confirmés par HRMS où on trouve une masse de 601.3007 pour $C_{30}H_{47}N_3O_6Si_2$ (masse théorique : 601.3003).

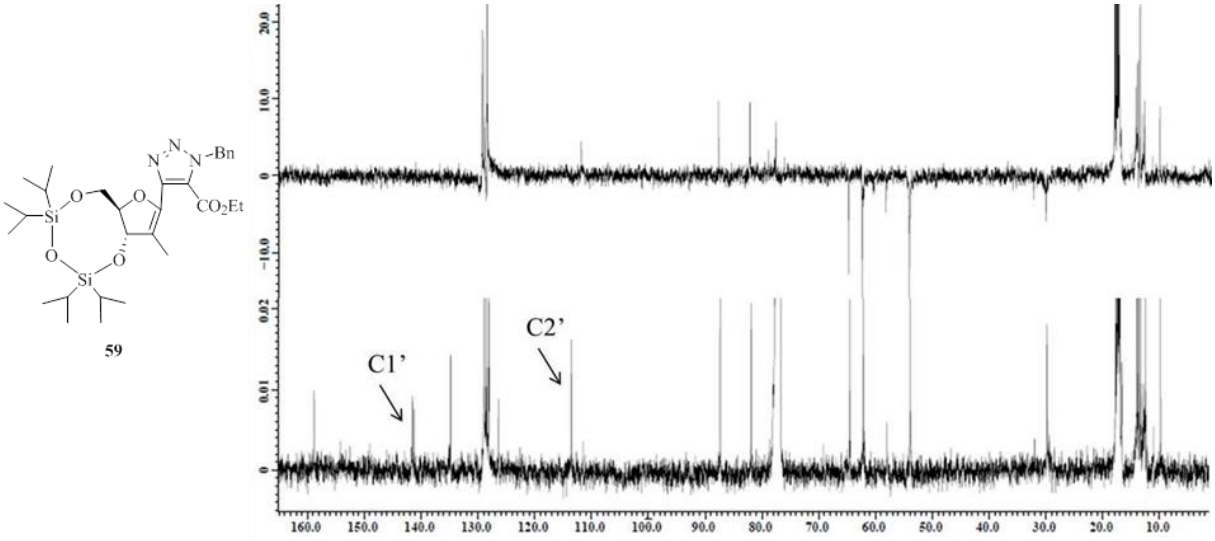


Figure 209 : RMN ^{13}C et Dept135 du composé **59**

Le produit fluoré **57** et le produit d'élimination **58** ainsi obtenus sont ensuite déprotégés avec du TBAF[293] pour donner les composés correspondants **61** et **62** avec des rendements quantitatifs (Figure 210). La déprotection du groupement silylé a rendu ces deux composés séparables et la synthèse peut désormais être poursuivie avec notre seul composé **61** qui a donc été obtenu avec un rendement de 24% sur 2 étapes.

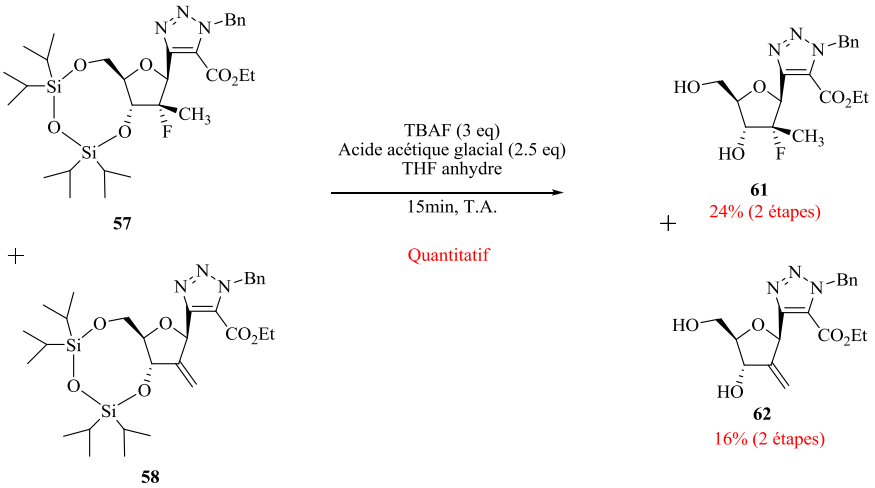


Figure 210 : Déprotection des composés **57** et **58**

293. Sizun, Gwenaëlle, Thèse de doctorat en chimie organique, minérale et industrielle, *Synthèse d'analogues de nucléosides et de dérivés pronucléotidiques à visée anti-hépatite C*, Université de Montpellier 2, **2007**.

Le composé **61** subit ensuite une aminolyse[138] pour donner l'amide **63** avec un rendement de 89% puis une hydrogénation catalysée au chlorure de palladium pour donner le produit cible **64** avec un rendement de 45% (Figure 211).

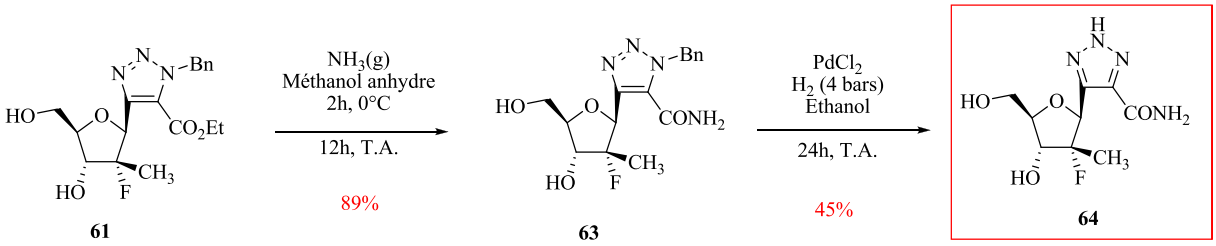


Figure 211 : Synthèse du composé cible **64** par aminolyse puis hydrogénation

Ainsi un deuxième composé cible a pu être synthétisé (R_1 = CH_3, R_2 = F, R = NH_2) avec un **rendement global de 1% sur 12 étapes**. Il a été envoyé à nos collaborateurs au Brésil (Pr A. Tanuri et Dr Leandro Soter de Mariz e Miranda de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro) pour être soumis à des tests biologiques.

II. Synthèse du composé 5-(2'-désoxy-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide

Le composé **50** que nous avons synthétisé nous a permis de réaliser un essai de désoxygénation selon une modification de la réaction de Barton McCombie, décrite par Dondoni *et al*.[294] Dans une première étape, l'alcool **50** est traité dans le dichloroéthane en présence de thiocarbonyldiimidazole et de 4-N,N-(diméthylamino)pyridine pour conduire au xanthate **65** puis celui-ci est traité dans le toluène en présence de tributylétain et d'AIBN pour donner le produit 2'-désoxy **66** (Figure 212). En fin de réaction, un produit minoritaire a pu être observé par CCM avec un R_f légèrement plus élevé que celui du produit de départ mais après purification sur colonne de silice, seules des traces non caractérisables ont été obtenues pour cette fraction. Le produit de départ a été récupéré avec un rendement de 90%.

294. Dondoni, A. ; Mariotti, G.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4475.

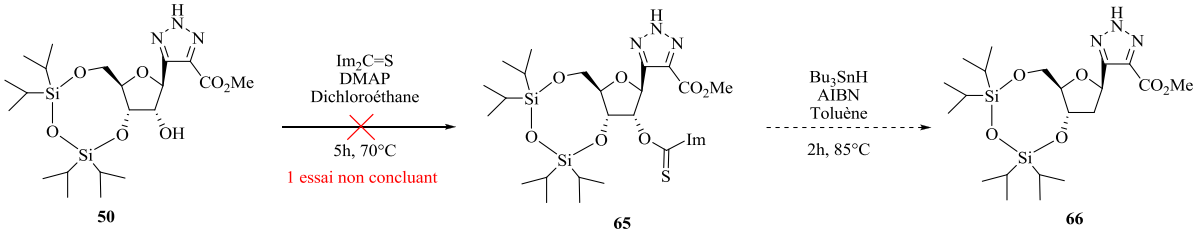


Figure 212 : Essai de désoxygénation sur le composé **50**

Cette réaction avait déjà été effectuée au laboratoire sur des *C*-glycosides avec un rendement de 54% sur les deux étapes[295] (Figure 213).

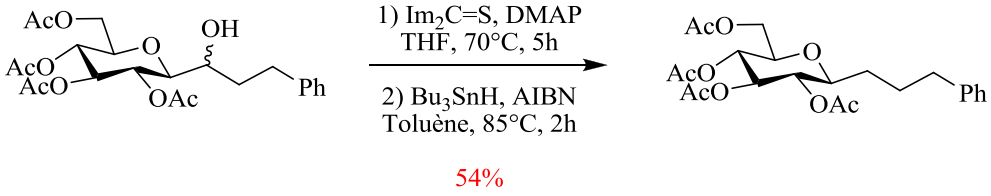


Figure 213 : Exemple de désoxygénation effectuée au laboratoire

Les désoxygénations sur les nucléosides, en revanche, sont plus problématiques. En effet, Stauffiger et Leumann[296] ont décrit de faibles rendements sur ces réactions, avec un retour au produit de départ lorsque de grandes quantités d'AIBN sont utilisées et une mauvaise reproductibilité des expériences.

De plus, de nombreuses autres publications dans la littérature[297] font état des problèmes rencontrés lors de la désoxygénation et notamment la formation de produits secondaires (Figure 214) particulièrement lorsque du tris(triméthylsilyl)silane est utilisé à la place du tributylétain.

295. Picard, Julien, Thèse de doctorat en chimie organique, *Synthèse d'acides aminés C-glycosylés par voie organométallique*, Université de Cergy-Pontoise, **2005**.

296. Stauffiger, A.; Leumann, C. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1153.

297. (a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574. (b) Barton, D. H. R.; Subramanian, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1718. (c) Ballestri, M.; Chatgilialoglu, C.; Clark, K. B.; Griller, D.; Giese, B.; Kopping, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 678. (d) Robins, M. J.; Wilson, J. S.; Hansske, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4059.

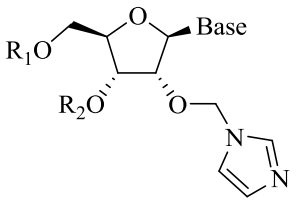


Figure 214 : Produit secondaire pouvant se former lors de la désoxygénation

Habituellement, le thiocarbonyle le plus utilisé pour cette réaction est le chlorothionoformate de phényle pour les 3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)nucléosides. Cependant, il a été rapporté quelques exemples d'utilisation du thiocarbonyldiimidazole que nous avons utilisé. Ainsi, Daifuku *et al.*[298] l'ont utilisé et décrivent une désoxygénation avec 23% de rendement, Leumann *et al.*[299] avec 51% de rendement et Zhou *et al.*[300] avec 73% de rendement (Figure 215). Ce dernier exemple a été réalisé sans purification intermédiaire au niveau de l'obtention du xanthate.

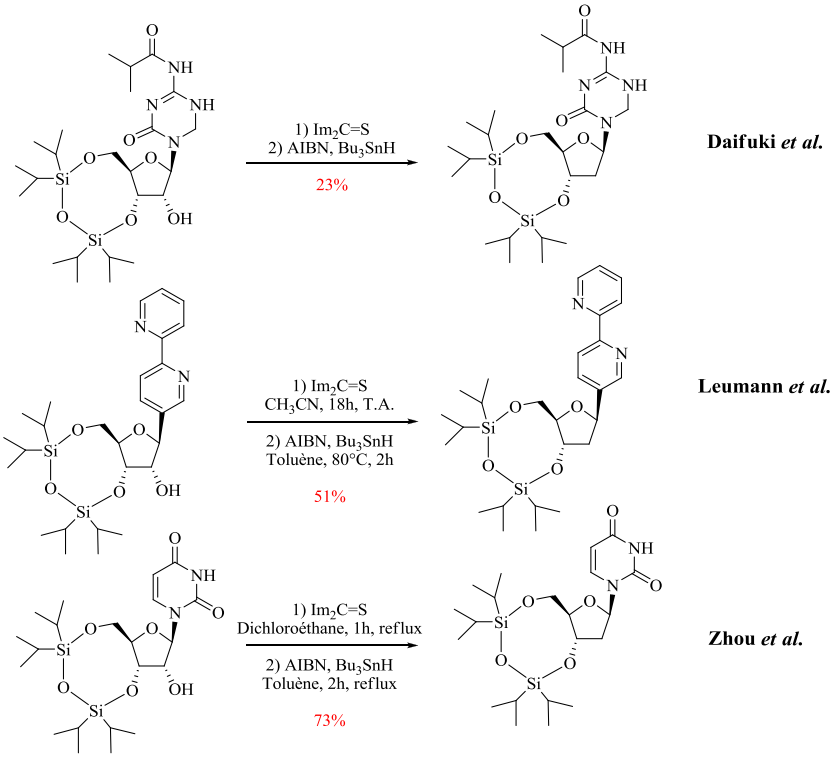


Figure 215 : exemples de désoxygénation

298. Daifuku, R.; Gall, A.; Sergueev, D. (Koronis Pharmaceuticals Inc.). *1,3,5-triazines for treatment of viral diseases*, Patent WO 2004/028454 A2, **2004**

299. Brotschi, C.; Häberli, A.; Leumann, C. J. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3012.

300. Zhou, X. J.; Torssell, S.; Wallner, O.; Sun, P. (Novadex Pharmaceuticals AB). *Novel 3'-deoxy-3'-methylidene-L-nucleosides*, Patent WO 2011/075052 A1, **2011**

III. Les nucléosides comportant une fonction acide sur l'hétérocycle

III.1. Intérêt des fonctions acides sur l'hétérocycle

La modification du sucre envisagée pour la synthèse de *C*-nucléosides analogues de la Ribavirine (Figure 216) est l'insertion d'une fonction acide sur le triazole (R_1 = H, R_2 = OH, R = OH).

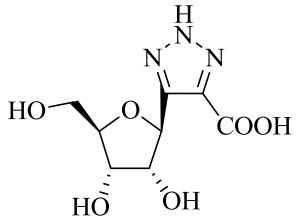


Figure 216 : Cibles analogues de la Ribavirine

Cette classe de composé présente des propriétés intéressantes par l'hydrophilie apportée par l'acide qui permet une meilleure solubilité dans l'eau. De plus, certains nucléosides comportant une fonction acide se sont révélés avoir de bonnes activités antivirales.

Ainsi, Souza *et al.*[301] ont montré que l'acide 6-chloro-1,4-dihydro-4-oxo-1-(β-D-ribofuranosyl)-quinoline-3-carboxylique (Figure 217) inhibe l'infection des cellules sanguines mononucléaires périphériques par le VIH avec une EC_{50} de 1.5 µM et une CC_{50} de 1701 µM, bloque sa réplication dans les macrophages avec un EC_{50} de 4.98 µM et inhibe également la transcriptase inverse du VIH.

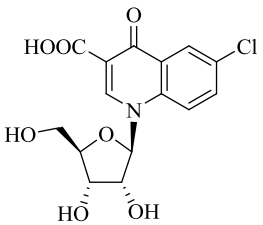


Figure 217 : Acide 6-chloro-1,4-dihydro-4-oxo-1-(β-D-ribofuranosyl)-quinoline-3-carboxylique de Souza *et al.*

301. Souza, T.M.L.; Cirne-Santos, C.C.; Rodrigues, D.Q. ; Abreu, C.M. ; Tanuri, A. ; Ferreira, V.F. ; Marques, I.P. ; Souza, M.C.B.V. ; Fontes, C.F.L. ; Frugulhetti, I.C.P.P. ; Bou-Habib, D.C. *Curr. HIV Res.* **2008**, *6*, 209.

Au contraire, Eldrup *et al.*[214] ont montré que la fonction acide de l'acide 4-amino-7-(2-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo-[2,3-*d*]pyrimidine-5-carboxylique (Figure 218) diminuait beaucoup l'activité de la molécule avec une EC_{50} de 70 µM sur un réplicon du VHC contre 3.1 µM et 0.08 µM respectivement pour une fonction nitrile ou amide. Cependant, la cytotoxicité du composé acide est bien inférieure à celle des autres composés.

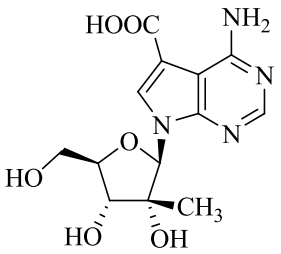


Figure 218 : Acide 4-amino-7-(2-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-7H-pyrrolo-[2,3-*d*]pyrimidine-5-carboxylique d'Eldrup *et al.*

III.2. Synthèse de l'acide 5-β-D-ribosyl-1,2,3-triazole-4-carboxylique (67)

Nous avons décidé de tirer avantage du produit d'hydrolyse **46** obtenu lors de l'étape de déprotection en présence de Dowex puis de méthanolate de sodium. Dans un premier temps, nous avons réalisé une hydrogénolyse sur l'acide 1-benzyl-4-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylique **46** en présence de chlorure de palladium pour obtenir l'acide 4-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylique **67** avec un rendement de 31% (Figure 219). De la même manière que pour SRO91, la débenzylation permet une tautomérie du triazole pour aboutir à la structure ci-dessous.

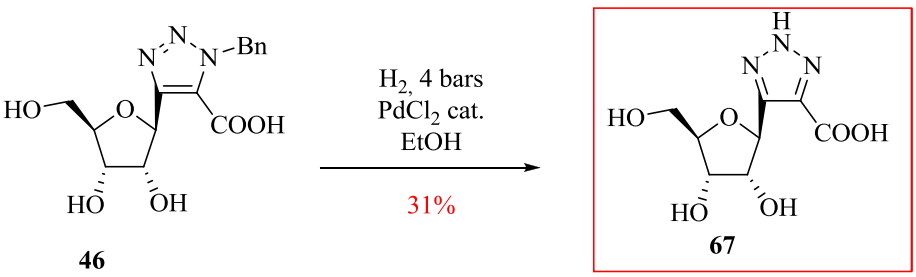


Figure 219 : Hydrogénolyse de l'acide **46**

Ainsi un troisième composé cible a pu être synthétisé (R_1 = H, R_2 = OH, R = OH) avec un **rendement global de 2.1% sur 6 étapes**. Il a été envoyé à nos collaborateurs au Brésil (Pr A. Tanuri et Dr Leandro Soter de Mariz e Miranda de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro) pour être soumis à des tests biologiques. Le composé **46** a également été envoyé pour être testé.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons discuté la synthèse de trois cibles à l'aide d'une stratégie divergente où la modification fonctionnelle en position 2' du ribose intervient après la formation du noyau triazole (Figure 220).

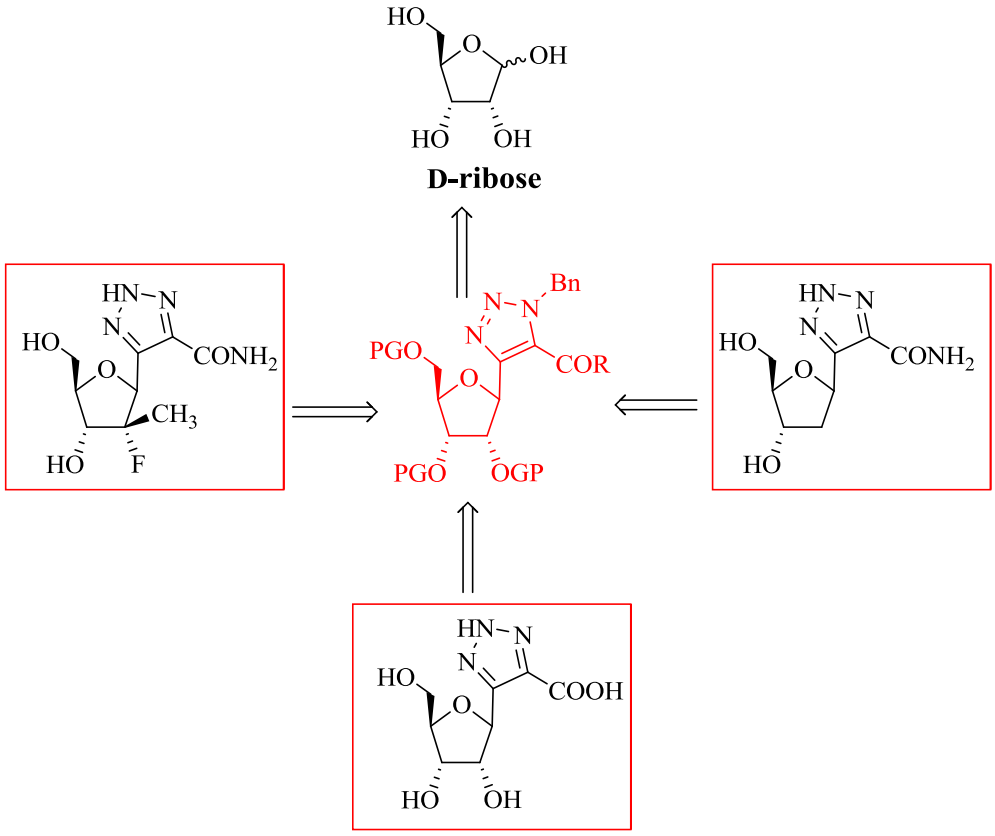


Figure 220 : Cibles analogues de la Ribavirine

Le 5-(2'-désoxy-2'-méthyl-2'-fluoro-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide et l'acide 5-β-D-ribosyl-1,2,3-triazole-4-carboxylique ont été synthétisés avec succès et sont actuellement en cours de tests biologiques.

Dans le cas du 5-(2'-désoxy-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide, l'essai de désoxygénation de Barton McCombie n'a pas été concluant, probablement du fait que le noyau triazole est déprotégé et possède ainsi un proton labile pouvant intervenir dans cette réaction. Le composé cible pourra être obtenu en effectuant la désoxygénation sur un composé dont le noyau triazole est protégé tel que **51a** (Figure 186).

CONCLUSION

Au cours de ces travaux de thèse, plusieurs stratégies ont été envisagées pour la synthèse d'analogues carbonés de la Ribavirine afin de développer de nouveaux composés antiviraux contre le virus de l'hépatite C.

La première stratégie envisagée, une synthèse divergente à partir du D-arabinose (Figure 221), n' pas permis de conduire aux *C*-nucléosides cibles comportant une quaternisation en position 2' du ribose par un groupement méthyle ou un groupement trifluorométhyle.

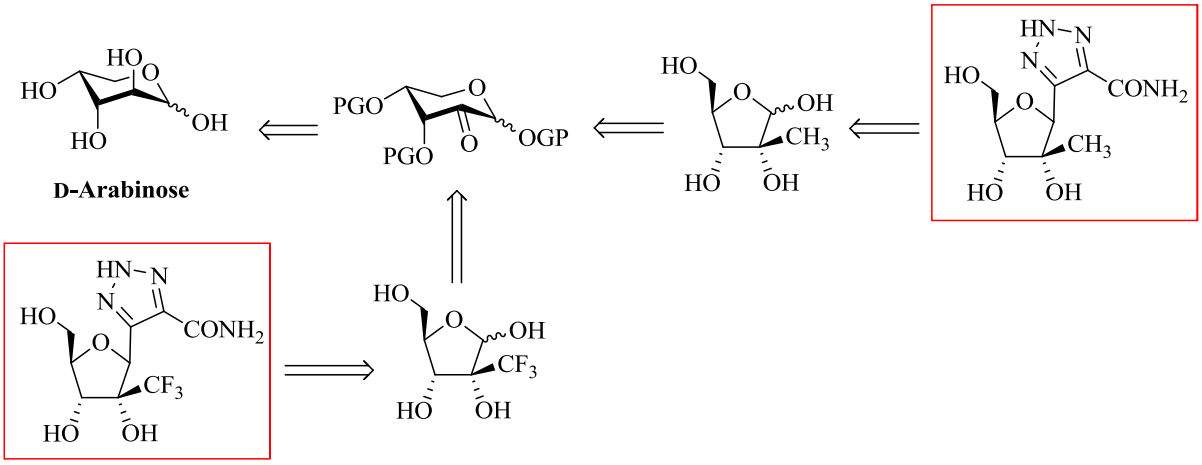


Figure 221 : Stratégie divergente à partir du D-arabinose

La deuxième stratégie envisagée, une synthèse à partir de ribofuranoses commerciaux (Figure 222), a permis la synthèse du 5-(2'-*C*-méthyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide en partant du 2-*C*-méthyl-1,2,3,5-tétra-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranose.

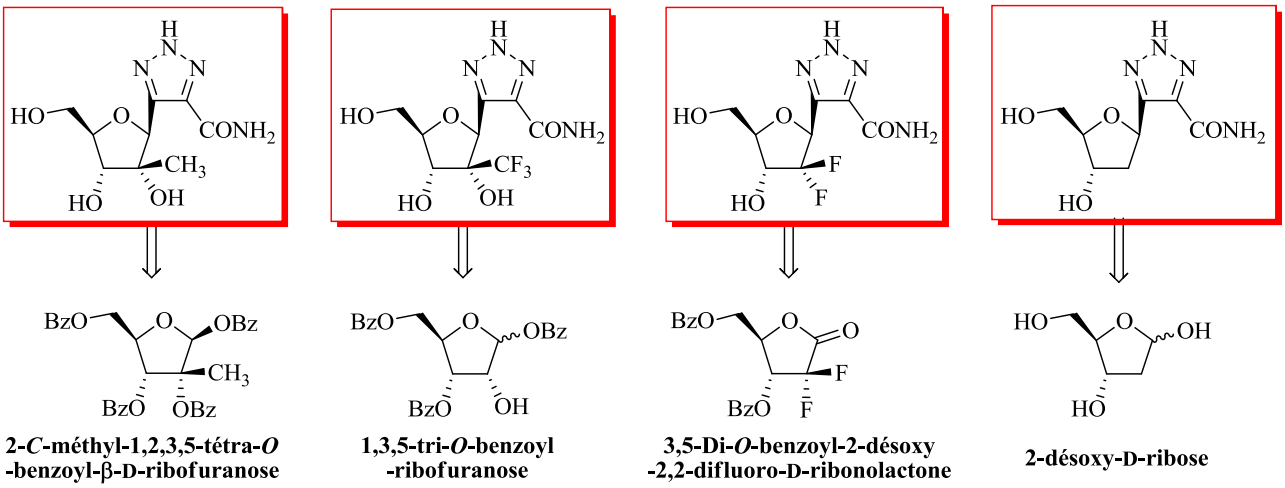


Figure 222 : Stratégie à partir de ribofuranoses commerciaux

Les trois autres cibles tentées via cette deuxième stratégie n'ont pas pu être synthétisées, mais elles pourraient l'être grâce à la troisième stratégie mise au point : une synthèse divergente où la modification fonctionnelle intervient après la formation du nucléoside (Figure 223).

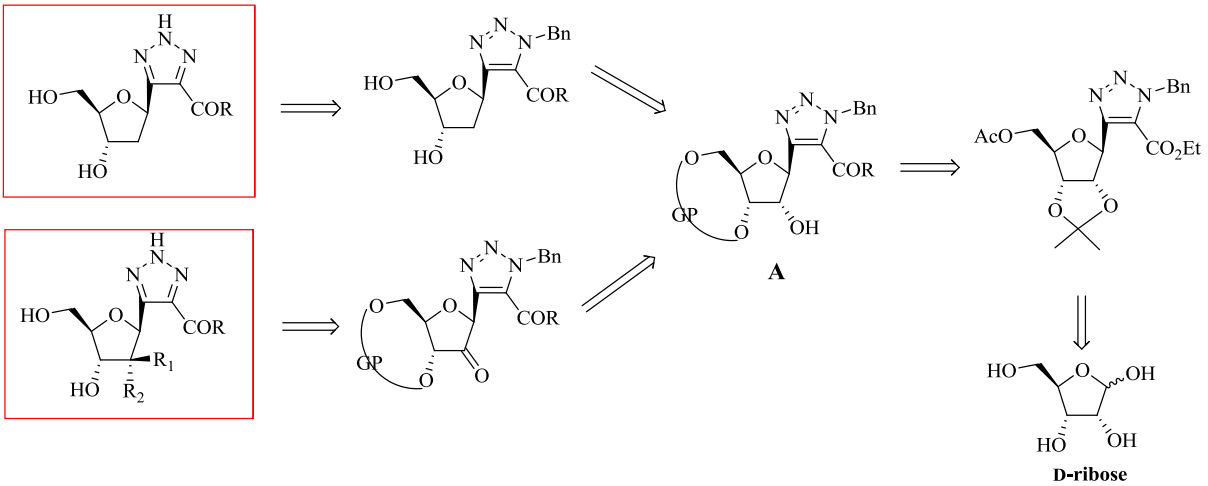


Figure 223 : Synthèse divergente avec une modification fonctionnelle postérieurement à la formation du noyau triazole

Le début de cette synthèse divergente est identique à celle de SRO91 précédemment synthétisé au laboratoire et permet d'accéder au synthon divergent **A**. Celui-ci peut ensuite soit être oxydé afin que différents groupements puissent être introduits permettant d'accéder au 5-(2'-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide ou au 5-(2'-désoxy-2',2'-difluoro-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide, soit désoxygéné permettant ainsi d'accéder au 5-(2'-désoxy-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide.

Cette dernière stratégie a permis la synthèse du 5-(2'-désoxy-2'-méthyl-2'-fluoro-β-D-ribosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide et de l'acide 5-β-D-ribosyl-1,2,3-triazole-4-carboxylique. Ainsi, quatre composés synthétisés au cours de ma thèse sont actuellement en cours de tests biologiques à l'Université Fédérale de Rio de Janeiro.

Pour la suite de ce projet de recherche, les travaux seront orientés vers la synthèse de nouveaux analogues carbonés par quaternisation des positions 1', 2' ou 4' du ribose (Figure 224).

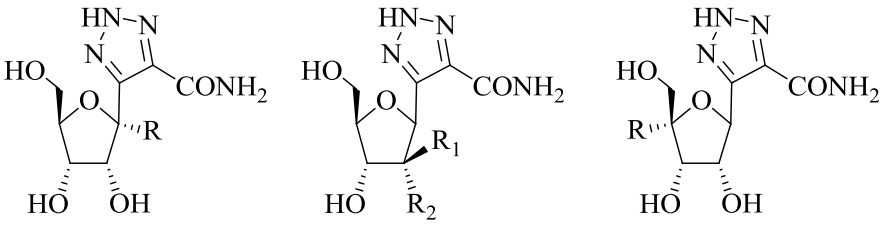


Figure 224 : Cibles futures

Des nucléosides quaternisés en position 1', notamment par des groupements nitriles, ont récemment été décrits par les laboratoires Gilead.[286] Au cours de ces travaux, nous avons obtenu un produit hydroxylé en position 1' (Figure 225) qui nous permet d'envisager la synthèse de tels types de dérivés.

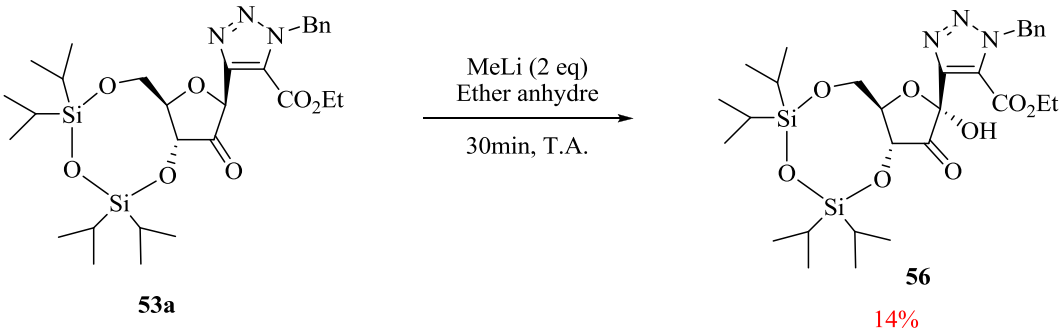


Figure 225 : Exemple de réactivité de la position 1'

Concernant les nucléosides quaternisés en position 2', la stratégie divergente mise au point permettra d'accéder facilement à de nombreux analogues en introduisant par exemple des alcènes ou des alcynes sur cette position.

Concernant les nucléosides quaternisés en position 4', plusieurs exemples ont été décrits ces dernières années avec une activité contre le VHC,[302] ce qui les rend du plus grand intérêt.

Enfin, des travaux de vectorisation au niveau de la position 5' du ribose seront également au cœur des recherches au laboratoire, afin d'adresser directement les nucléosides aux hépatocytes.

302. (a) Klumpp, K.; Lévêque, V.; Le Pogam, S.; Ma, H.; Jiang, W.-R.; Kang, H.; Granycome, C.; Singer, M.; Laxton, C.; Hang, J. Q.; Sarma, K.; Smith, D. B.; Heindl, D.; Hobbs, C. J.; Merrett, J. H.; Symons, J.; Cammack, N.; Martin, J. A.; Devos, R.; Nájera, I. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 3793. (b) Perrone, P.; Daverio, F.; Valente, R.; Rajyaguru, S.; Martin, J. A.; Lévêque, V.; Le Pogam, S.; Najera, I.; Klumpp, K.; Smith, D. B.; McGuigan, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5463.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les solvants sont séchés et distillés comme suit :

- Le THF et l'éther sont distillés sur sodium et benzophénone sous atmosphère d'argon
- Le dichlorométhane est distillé sur hydrure de calcium sous atmosphère d'argon
- Le méthanol est distillé sur magnésium et iode sous atmosphère d'argon
- Le DMF est distillé sur oxyde de baryum sous pression réduite
- La pyridine est distillée sur hydroxyde de potassium sous pression réduite

Les réactions sont suivies par plaques CCM sur gel de silice SDS 60 F_{254}. Les plaques de CCM sont révelées sous lampe UV 254 nm puis par une solution d'acide sulfurique à 20% dans l'éthanol. Les purifications par chromatographie sur gel de silice sont réalisées sur silice Macherey-Nagel 70-230 mesh silica.

Les analyses HPLC ont été effetuées sur un appareil Agilent Technologies 1200 series avec une colonne ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6x150mm, 5µm), un débit de 1mL/min, un gradient de 40 à 100% en 10 minutes (éluants CH_3CN/H_2O).

Les analyses UPLC/MS ont été effectuées sur un appareil Waters Acquity couplée à un détecteur Waters 3100 avec une colonne Waters BEH C18 (2.1x50mm, 1.7µm), un débit de 0.6mL/min, un gradient de 5 à 10% en 3 minutes (éluants CH_3CN + 0.1% TFA/H_2O + 0.1% TFA).

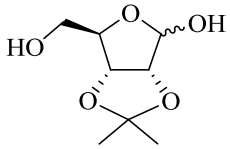
Les spectres RMN ^1H, ^{13}C et ^{19}F ont été enregistrés sur un appareil Jeol ECX 400 (400 MHz ^1H, 100.5 MHz ^{13}C and 376.2 MHz ^{19}F). Les valeurs des déplacements chimiques (δ) ont été reportées en partie par millions (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (δ 0.00 ppm), au C_6F_6 (δ -164.9 ppm) ou au $CDCl_3$ comme standard interne (δ 77.16 ppm). Les données sont reportées comme suit : déplacement chimique (δ ppm), multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet), constante de couplage (Hz), intégration.

Les spectres infrarouges (IR-FT) ont été enregistrés sur un appareil Brücker Tensor.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre JASCO P1010.

Les analyses HRMS ont été mesurées sur un appareil Jeol JMS-GC Mate II.

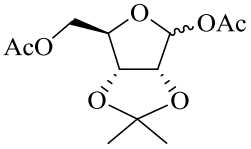
Les points de fusion ont été mesurés dans un tube capillaire sur un appareil Büchi.

2,3-isopropylidène-D-ribofuranose (1)	
	$C_8H_{14}O_5$ M = 190 g/mol

Le D-ribose (30g, 200 mmol) a été mis en solution dans l'acétone (300 mL, 4.05 mol, 20 eq) et de l'acide sufurique (0.2 mL, 3.73 mmol, 0.018 eq) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité 3h à température ambiante puis a été neutralisé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (100 mL) et filtré. Le filtrat ainsi obtenu a été évaporé sous vide pour donner le 2,3-isopropylidène-D-ribofuranose **(1)** sous la forme d'une huile jaune (40 g, quantitatif). Les caractéristiques physicochimiques de **(1)** sont en accord avec celles de la littérature.[303]

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 5.40 (s, 1H, H1), 4.82 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H2), 4.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H3), 4.39 (s, 1H, H4), 3.76-3.62 (m, 2H, H5a et H5b), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.30 ppm (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 112.2 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 102.7 (C1), 87.6 (C2), 86.7 (C4), 81.7 (C3), 63.5 (C5), 26.5 (-C($\underline{C}H_3)_2$), 24.7 ppm (-C($\underline{C}H_3)_2$).

1,5-di-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-D-ribofuranose (2)	
	$C_{12}H_{18}O_7$ M = 274 g/mol

Le 2,3-isopropylidène-D-ribofuranose **(1)** (34.6 g, 182 mmol) a été mis en solution dans la pyridine (250 mL) et de l'anhydride acétique (125 mL, 1.32 mol, 7.27 eq) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité toute la nuit à température ambiante puis a été neutralisé avec du méthanol (50 mL) et évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été filtré sur silice en lavant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (2:1) puis a été évaporé sous vide pour donner le 1,5-di-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-D-ribofuranose **(2)** sous la forme d'une huile jaune

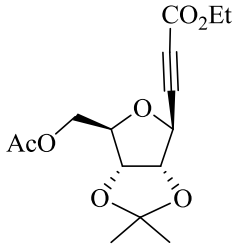
303. Nagarapu, L.; Karnakanti, S.; Bantu, R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5829.

(50.2 g, quantitatif). Les caractéristiques physicochimiques de **(2)** sont en accord avec celles de la littérature.[304]

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6.13 (s, 1H, H1), 4.64 (s, 2H, H2 et H3), 4.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H4), 4.06-4.01 (m, 2H, H5a et H5b), 2.00 (s, 3H, -OCO$\underline{CH_3}$), 1.97 (s, 3H, -OCO$\underline{CH_3}$), 1.41 (s, 3H, -CH_3), 1.25 ppm (s, 3H, -CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 170.4 (-O$\underline{CO}CH_3$), 169.3 (-O$\underline{CO}CH_3$), 113.2 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 102.2 (C1), 85.4 (C4), 85.1 (C3), 81.6 (C2), 64.1 (C5), 26.5 (-OCO$\underline{CH_3}$), 25.1 (-OCO$\underline{CH_3}$), 21.2 (-C($\underline{C}H_3)_2$), 20.8 ppm (-C($\underline{C}H_3)_2$).

3-(5-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)propiolate d'éthyle (3)



$C_{15}H_{20}O_7$

M = 312 g/mol

Le 1,5-*O*-diacétate-2,3-*O*-isopropylidène-D-ribofuranose **(2)** (30.1 g, 109.8 mmol) et l'iodopropiolate d'éthyle (49 g, 219.2 mmol, 2 eq) ont été séchés sous vide en présence de pentoxyde de phosphore puis chaque réactif a été mis en solution dans le dichlorométhane anhydre (250 mL) avant d'être introduit dans plusieurs flacons scellés contenant de l'indium (34 g, 296.2 mmol, 2.6 eq) préalablement activé par agitation sous argon. Le mélange réactionnel a été agité fortement pendant trois jours à 55°C sous argon avant d'être filtré sur Celite® en lavant à l'acétate d'éthyle. Le filtrat a été évaporé sous vide et le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (3:7) pour donner le 3-(5-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)propiolate d'éthyle **(3)** (15 g, 44%) sous forme d'une huile jaune. Les caractéristiques physicochimiques de **(3)** sont en accord avec celles de la littérature.[138]

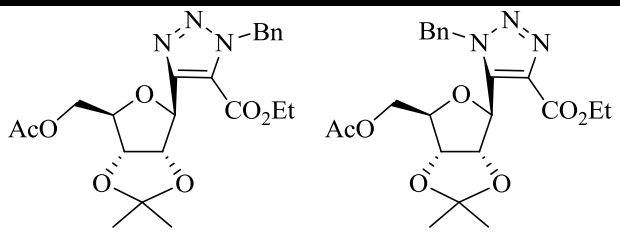
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 4.83 (dd, *J* = 2.3 Hz, 6.0 Hz, 1H, H2), 4.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H1), 4.67 (dd, *J* = 2.3 Hz, 6.0 Hz, 1H, H3), 4.28 (dt, *J* = 1.8 Hz, 5.0 Hz, 1H, H4), 4.20-4.08 (m, 4H,

304. Kam, B. L.; Barascut, J.-L.; Imbach, J.-L. *Carbohydr. Res.* **1980**, *78*, 285.

$\underline{CH_2}CH_3$, H5a et H5b), 2.03 (s, 3H, -OCO$\underline{CH_3}$), 1.44-1.15 ppm (m, 9H, 2x-C($\underline{CH_3}$)$_2$ et –$CO_2CH_2\underline{CH_3}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 170.6 (-$\underline{C}OCH_3$), 153.0 (-$\underline{C}O_2Et$), 114.3 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 86.0 (C2), 84.0 (C4), 83.8 (-$\underline{C}C1$), 82.8 (C3), 78.1 (-$\underline{C}CO_2Et$), 74.8 (C1), 63.9 (C5), 62.4 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 26.9 (-C($\underline{C}H_3$)$_2$), 25.3 (-C($\underline{C}H_3$)$_2$), 20.9 (-OCO$\underline{C}H_3$), 14.0 ppm (–$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

1-Benzyl-4-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (4a)
1-Benzyl-5-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (4b)
4a/4b : 37/63



$C_{22}H_{27}N_3O_7$
M = 445 g/mol

Le 3-(5-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)propiolate d'éthyle **(3)** (4 g, 12.8 mmol) a été mis en solution dans le toluène (30 mL) puis de l'azoture de benzyle (6.8 g, 51.3 mmol, 4 eq) a été ajouté et la solution a été chauffée à reflux pendant 24h. Le mélange réactionnel a été ensuite évaporé sous vide et le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (1:9) pour donner séparément le 1-benzyl-4-(5'-acétyl-2',3'-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(4a)** (1.79 g, 31%) sous forme d'une huile jaune et le 1-benzyl-5-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle **(4b)** (2.99 g, 52%) sous forme d'un solide jaune. Les caractéristiques physicochimiques de **(4a/b)** sont en accord avec celles de la littérature.[138]

Pour le régioisomère **(4a)** :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.30-7.25 (m, 5H, Ph), 5.86 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.52 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H1'), 5.29 (dd, *J* = 3.2 Hz, 6.4 Hz, 1H, H2'), 4.82 (dd, *J* = 3.6 Hz, 6.4 Hz, 1H, H3'), 4.35 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.30-4.22 (m, 2H, H4' et H5'a), 4.15-4.09 (m, 1H,

H5'b), 2.03 (s, 3H, -OCOC$\underline{H_3}$), 1.57 (s, 3H, C(C$\underline{H_3}$)$_2$), 1.36 (s, 3H, C($\underline{C}H_3$)$_2$), 1.34 ppm (t, J = 6.9 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 170.8 (-$\underline{C}OCH_3$), 158.3 (-$\underline{C}O_2$Et), 148.6 (-$\underline{C}$C1 triazole), 134.9 (C_{quat} Ph), 128.8, 128.5, 128.0 (Ph), 127.9 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 114.4 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 83.9 (C2'), 83.6 (C4'), 82.8 (C3'), 78.1 (C1'), 64.3 (C5'), 62.2 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 54.0 (-$\underline{C}H_2$Ph), 27.4 (-C($\underline{C}H_3$)$_2$), 25.5 (-C($\underline{C}H_3$)$_2$), 20.9 (-OCO$\underline{C}H_3$), 14.1 ppm (–$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

HPLC : t_R = 8.456 min.

Pour le régioisomère **(4b)** :

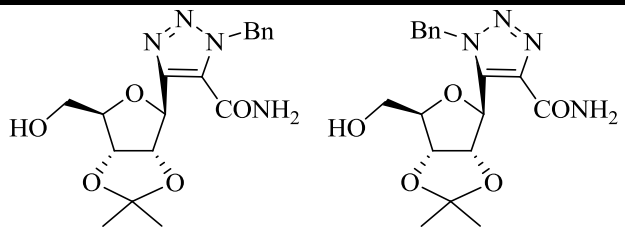
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.35-7.30 (m, 3H, Ph), 7.17-7.13 (m, 2H, Ph), 5.76 (d, *J* = 15 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.68 (d, *J* = 15 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.55 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H1'), 4.49 (dd, *J* = 5.0 Hz, 7.4 Hz, 1H, H2'), 4.44-4.38 (m, 1H, H3'), 4.41 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.30-4.28 (m, 2H, H5'a et H5'b), 4.12-4.07 (m, 1H, H4'), 2.04 (s, 3H, -OCOC$\underline{H_3}$), 1.51 (s, 3H, C(C$\underline{H_3}$)$_2$), 1.40 (t, J = 7.4 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.18 ppm (s, 3H, C($\underline{C}H_3$)$_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 170.6 (-$\underline{C}OCH_3$), 161.1 (-$\underline{C}O_2$Et), 137.8 (-$\underline{C}$C1 triazole), 137.7 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 134.9 (C_{quat} Ph), 129.1, 128.7, 127.1 (Ph), 116.2 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 84.4 (C2'), 82.8 (C4'), 81.2 (C3'), 77.1 (C1'), 63.6 (C5'), 61.6 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 53.2 (-$\underline{C}H_2$Ph), 27.3 (-C($\underline{C}H_3$)$_2$), 25.3 (-C($\underline{C}H_3$)$_2$), 20.9 (-OCO$\underline{C}H_3$), 14.4 ppm (–$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

HPLC : t_R = 7.552 min.

1-Benzyl-4-(2',3'-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxamide (5a)

1-Benzyl-5-(2',3'-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide (5b)



$C_{18}H_{22}N_4O_5$

M = 374 g/mol

Le 1-benzyl-4,5-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate d'éthyle **(4a/b)** (800 mg, 1.8 mmol) a été dissous dans du méthanol anhydre (21

mL). La solution a alors été mise à buller sous ammoniac gazeux pendant 2 heures à 0°C. La réaction a été laissée remonter à température ambiante sous agitation pendant 12h avant d'être évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec dépôt solide en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/éther de pétrole (1:1 jusqu'à 1:0) pour donner le 1-benzyl-4,5-(2',3'-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxamide **(5a/b)** (470 mg, 70%) sous forme d'une poudre blanche. Les caractéristiques physicochimiques de **(5a/b)** sont en accord avec celles de la littérature.[138]

Pour l'isomère **(5a)** :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.35-7.20 (m, 5H, Ph), 5.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.27 (dd, *J* = 4.6 Hz, 6.4 Hz, 1H, H3'), 5.16 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H1'), 4.79 (dd, *J* = 2.8 Hz, 6.4 Hz, 1H, H2'), 4.24 (dd, *J* = 3.6Hz, 7.3 Hz, 1H, H4'), 3.72 (dd, *J* = 3.6 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5'a), 3.53 (dd, *J* = 4.1 Hz, 11.9 Hz, 1H, H5'b), 1.52 (s, 3H, C(C$\underline{H_3}$)$_2$), 1.32 ppm (s, 3H, C(C$\underline{H_3}$)$_2$).

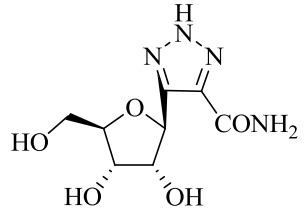
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 159.4 (-$\underline{C}$$CONH_2$), 148.4 (-$\underline{C}$C1 triazole), 135.2 ($C_{quat}$ Ph), 128.8, 128.4 (Ph), 128.2 (-$\underline{C}$$CONH_2$ triazole), 114.7 (-$\underline{C}$(CH_3)$_2$), 86.0 (C4'), 83.5 (C1'), 82.0 (C3'), 79.3 (C2'), 62.5 (C5'), 53.6 (-$\underline{C}$$H_2$Ph), 27.3 (-C($\underline{C}$$H_3$)$_2$), 25.3 ppm (-C($\underline{C}$$H_3$)$_2$).

Pour l'isomère **(5b)** :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.35-7.20 (m, 5H, Ph), 5.62 (d, J = 15.5 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.60 (d, J = 15.5 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.12 (m, 2H, H1' et H3'), 4.80 (m, 1H, H2'), 4.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H4'), 3.72 (dd, *J* = 12.4 Hz, 2.4 Hz, 1H, H5'a), 3.68 (dd, *J* = 12.4 Hz, 2.4 Hz, 1H, H5'b), 1.49 (s, 3H, C(C$\underline{H_3}$)$_2$), 1.28 ppm (s, 3H, C(C$\underline{H_3}$)$_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 163.04 (-$\underline{C}$$CONH_2$), 144.4 (-$\underline{C}$C1 triazole), 135.0 (-$\underline{C}$$CONH_2$ triazole), 134.9 (C_{quat} Ph), 129.2, 128.1 (Ph), 115.4 (-$\underline{C}$(CH_3)$_2$), 85.3 (C4'), 83.1 (C1'), 80.1 (C3'), 78.4 (C2'), 61.8 (C5'), 53.5 (-$\underline{C}$$H_2$Ph), 27.4 (-C($\underline{C}$$H_3$)$_2$), 25.2 ppm (-C($\underline{C}$$H_3$)$_2$).

5-β-D-ribofuranosyl-1,2,3-triazole-4-carboxamide (6)



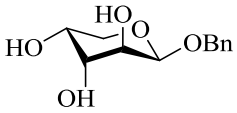
$C_8H_{12}N_4O_5$

M = 244 g/mol

Le 1-benzyl-4,5-(2',3'-*O*-isopropylidène-5-hydroxy-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxamide **(5a/b)** (1.34 g, 3.58 mmol) a été mis en solution dans de l'éthanol (55 mL) et le chlorure de palladium (127 mg, 0.717 mmol, 0.2 eq) a été ensuite rajouté. La réaction a été placée dans un autoclave sous 4 bars d`hydrogène pendant 48 heures. La réaction a été ensuite filtrée sur Celite® et rincée avec du méthanol. Le filtrat a été évaporé à sec sous pression réduite et le brut a été purifié sur colonne de silice [Cyclohexane/AcOEt : 2:8 puis gradient jusqu'à AcOEt/MeOH (5:5)] pour donner le 5-β-D-ribofuranosyl-1,2,3-triazole-4-carboxamide **(6)** (522 mg, 60%) sous forme d'une poudre blanche. Les caractéristiques physicochimiques de **(6)** sont en accord avec celles de la littérature.[138]

RMN ^{1}H (MeOD) δ 5.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H1'), 4.14 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H2'), 4.03 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H3'), 3.95 (dd, *J* = 4.6 Hz, 7.8 Hz, 1H, H4'), 3.74 (dd, *J* = 2.8 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5'a), 3.61 ppm (dd, *J* = 4.6 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5'b).

RMN ^{13}C (MeOD) δ 142.1 (-<u>C</u>ONH$_2$), 135.8 (-<u>C</u>C1 triazole), 129.1 (-<u>C</u>CONH$_2$ triazole), 84.1 (C4'), 76.1 (C1'), 75.4 (C2'), 70.6 (C3'), 61.3 ppm (C5').

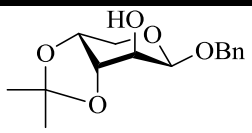
Benzyl β-D-arabinopyranoside (7)	
	$C_{12}H_{16}O_5$ M = 240 g/mol

Le D-arabinose (20 g, 133 mmol) a été mise en solution dans l'alcool benzylique (100 mL, 959 mmol, 7.2 eq) puis du chlorure d'acétyle (4 mL, 57.3 mmol, 0.43 eq) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été chauffé à 50°C pendant 24h jusqu'à l'obtention d'une solution blanche opaque. Celle-ci a ensuite été refroidie à 0°C puis de l'éther diéthylique a été ajouté pour former un précipité blanc. Le mélange réactionnel a été filtré sous vide pour obtenir le benzyl β-D-arabinopyranoside **(7)** sous forme d'une poudre blanche (30.55 g, 96%). Les caractéristiques physicochimiques de **(7)** sont en accord avec celles de la littérature.[305]

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7.40-7.27 (m, 5H, Ph), 4.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H1), 4.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, -OCH$_2$Ph), 4.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, -OCH$_2$Ph), 3.87-3.77 (m, 4H, H3, H4, H5 et H5'), 3.59 ppm (dd, *J* = 2.8 Hz, 12.8 Hz, 1H, H2).

305. Fletcher, H. G. Jr. *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 386.

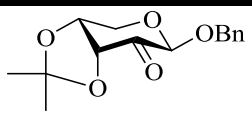
RMN ^{13}C (CD_3OD) δ 137.1 (C_{quat} Ph), 128.0, 127.8, 127.4 (Ph), 98.6 (C1), 69.5 (C3), 69.4 (C4), 69.0 (C2), 68.9 (-OCH_2Ph), 63.0 ppm (C5).

Benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-β-D-arabinopyranoside (8)	
	$C_{15}H_{20}O_5$ M = 280 g/mol

Le benzyl β-D-arabinopyranoside **(7)** (30.55 g, 127 mmol) a été mis en solution dans l'acétone (625 mL) puis du diméthoxypropane (40 mL, 318 mmol, 2.5 eq) et de l'acide para-toluènesulfonique hydraté (484 mg, 2.55 mmol, 0.02 eq) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité fortement pendant 4h à température ambiante puis de la triéthylamine a été ajoutée pour neutraliser la solution. Après évaporation sous vide, le résidu a été purifié par filtration sur silice en rinçant avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (1:3) pour obtenir le benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-β-D-arabinopyranoside **(8)** sous forme d'une huile jaune pale (34.39 g, 97%). Les caractéristiques physicochimiques de **(8)** sont en accord avec celles de la littérature.[209]

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.32-7.20 (m, 5H, Ph), 4.84 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H1), 4.70 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, -OCH_2Ph), 4.46 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, -OCH_2Ph), 4.15-4.09 (m, 2H, H3 et H4), 3.91 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H5), 3.84 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, H5'), 3.70 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H2), 2.38 (br s, 1H, -OH), 1.45 (s, 3H, -$C(CH_3)_2$), 1.27 ppm (s, 3H, -$C(CH_3)_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 137.1 (C_{quat} Ph), 128.6, 128.3, 128.1 (Ph), 109.3 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 97.0 (C1), 76.0 (C3), 73.0 (C4), 70.1 (C2), 69.8 (-OCH_2Ph), 59.9 (C5), 28.0 (-$C(\underline{C}H_3)_2$), 26.0 ppm (-$C(\underline{C}H_3)_2$).

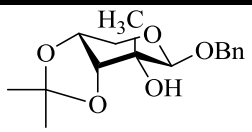
Benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-β-D-érythro-pentopyranos-2-ulose (9)	
	$C_{15}H_{18}O_5$ M = 278 g/mol

Le benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-β-D-arabinopyranoside **(8)** (10.97 g, 39.2 mmol) a été mis en solution dans le dichlorométhane anhydre (160 mL) puis du dichromate de pyridinium (7.37 g, 19.6 mmol, 0.5 eq) et de l'anhydride acétique (10.7 mL, 114 mmol, 2.9 eq) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été chauffé à reflux pendant 5h puis du dichromate de pyridinium (7.37 g, 19.6 mmol, 0.5 eq) a été à nouveau ajouté. La solution a été chauffée à reflux pendant encore

3h puis un tiers du solvant a été évaporé sous vide. De l'acétate d'éthyle (300 mL) a été ajouté puis le mélange réactionnel a été filtré sur Celite en rinçant avec de l'acétate d'éthyle. Après évaporation sous vide, le résidu a été purifié par filtration sur silice en rinçant avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir le benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-β-D-pentopyranosid-2-ulose **(9)** sous forme d'une huile verte pale (10.16 g, 93%). Les caractéristiques physicochimiques de **(9)** sont en accord avec celles de la littérature.[306]

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.30-7.10 (m, 5H, Ph), 4.79 (s, 1H, H1), 4.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, -OCH_2Ph), 4.59 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H3), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, -OCH_2Ph), 4.40 (dd, *J* = 5.5 Hz, 0.9 Hz, 1H, H4), 4.17 (dd, *J* = 13.5 Hz, 2.0 Hz, 1H, H5), 3.99 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H5'), 1.34 (s, 3H, -$C(CH_3)_2$), 1.27 ppm (s, 3H, -$C(CH_3)_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 198.6 (C2), 135.7 (C_{quat} Ph), 128.2, 128.1, 127.9 (Ph), 110.1 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 98.7 (C1), 77.3 (C3), 75.1 (C4), 69.7 (-OCH_2Ph), 58.3 (C5), 26.9 (-$C(\underline{C}H_3)_2$), 20.4 ppm (-$C(\underline{C}H_3)_2$).

Benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-β-D-ribopyranoside (10)	
	$C_{16}H_{22}O_5$ M = 294 g/mol

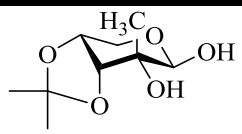
Le benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-β-D-érythro-pentopyranos-2-ulose **(9)** (9.5 g, 34.2 mmol) préalablement séché sous vide sur P_2O_5 a été mis en solution dans de l'éther diéthylique anhydre (40 mL) sous argon à -78°C puis du bromure de méthylmagnésium (3M dans Et_2O, 11.4 mL, 34.2 mmol, 1 eq) a été ajouté. La température du mélange réactionnel a été progressivement remontée à -10°C. Le mélange réactionnel a été neutralisé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium aqueux puis extrait à l'éther diéthylique. Les phases organiques ont été rassemblées, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (1:1) pour donner le benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-β-D-ribopyranoside **(10)** sous forme d'une huile jaune (6.97 g, 69%). Les caractéristiques physicochimiques de **(10)** sont en accord avec celles de la littérature.[209]

306. Ireland, R. E.; Courtney, L.; Fitzsimmons, B. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5186.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.35-7.20 (m, 5H, Ph), 4.82 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, -OCH_2Ph), 4.56 (s, 1H, H1), 4.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, -OCH_2Ph), 4.25 (dd, *J* = 4.6 Hz, 2.5 Hz, 1H, H4), 4.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H3), 4.04 (dd, *J* = 12.6 Hz, 3.7 Hz, 1H, H5), 3.54 (dd, *J* = 12.6 Hz, 2.5 Hz, 1H, H5'), 2.87 (br s, 1H, -OH), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.28 (s, 3H, -$C(CH_3)_2$), 1.25 ppm (s, 3H, -$C(CH_3)_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 137.5 (C_{quat} Ph), 128.6, 128.1, 128.0 (Ph), 109.3 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 98.0 (C1), 77.2 (C3), 72.8 (C4), 69.6 (-OCH_2Ph), 69.5 (C2), 63.0 (C5), 26.7 (CH_3), 25.0 (-$C(\underline{C}H_3)_2$), 24.5 ppm (-$C(\underline{C}H_3)_2$).

3,4-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-β-D-ribopyranose (11)



$C_9H_{16}O_5$

M = 204 g/mol

Le benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-β-D-ribopyranoside **(10)** (660 mg, 2.24 mmol) a été mis en solution dans le méthanol (20 mL) puis du Pd/C (10%, 1.2 g, 0.5 eq) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante sous une pression de 4 bars pendant 48h puis il a été filtré sur Celite en rinçant avec du méthanol. Après évaporation sous vide, le 3,4-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-β-D-ribopyranoside **(11)** a été obtenu sous forme d'une poudre blanche (269 mg, 59%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 4.80 (s, 1H, H1), 4.27-4.23 (m, 1H, H4), 4.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H3), 4.02 (dd, *J* = 12.4 Hz, 3.1 Hz, 1H, H5), 3.50 (dd, *J* = 12.4 Hz, 3.1 Hz, 1H, H5'), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, -$C(CH_3)_2$), 1.29 ppm (s, 3H, -$C(CH_3)_2$).

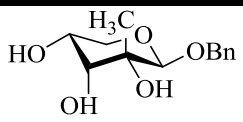
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 98.0 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 94.0 (C1), 78.1 (C3), 72.8 (C4), 71.8 (C2), 63.9 (C5), 27.2 (CH_3), 25.3 (-$C(\underline{C}H_3)_2$), 23.4 ppm (-$C(\underline{C}H_3)_2$).

HRMS calculée pour $C_9H_{16}O_5$: 204.0998. Mesurée : 204.0991.

$[\alpha]_D^{15}$ = -64.9 (c = 1, $CHCl_3$).

IR : 3414 (νOH), 3332 (νOH), 2937 (νCH), 1379, 1081, 1018, 878 cm^{-1}.

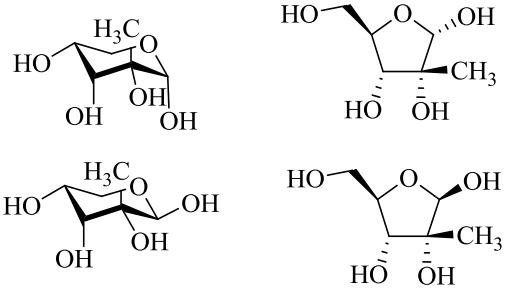
T° fusion : 106°C

Benzyl 2-*C*-méthyl-β-D-ribopyranoside (12)	
	$C_{13}H_{18}O_5$ M = 254 g/mol

Le benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-β-D-ribopyranoside **(10)** (6.97 g, 23.7 mmol) a été mis en solution dans l'acide acétique aqueux (AcOH/H_2O v/v 3:2, 58 mL). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 48h avant d'être évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par recristallisation dans un mélange de THF/cyclohexane puis a été lyophilisé pour donner le benzyl 2-*C*-méthyl-β-D-ribopyranoside **(12)** sous forme d'une poudre blanche (4.9 g, 81%). Les caractéristiques physicochimiques de **(12)** sont en accord avec celles de la littérature.[209]

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7.37-7.23 (m, 5H, Ph), 4.76 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, -OCH_2Ph), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, -OCH_2Ph), 4.52 (s, 1H, H1), 3.99 (quint, *J* = 3.6 Hz, 1H, H3), 3.77 (dd, *J* = 3.6 Hz, 11.5 Hz, 1H, H5), 3.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H5), 3.56 (dd, *J* = 11.5 Hz, 7.5 Hz, 1H, H5'), 1.25 ppm (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CD_3OD) δ 137.7 (C_{quat} Ph), 128.0, 127.9, 127.4 (Ph), 101.2 (C1), 73.2 (C4), 72.3 (C2), 69.9 (-OCH_2Ph), 66.3 (C3), 63.4 (C5), 20.2 ppm (CH_3).

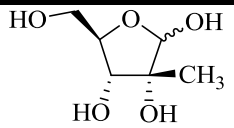
2-*C*-méthyl-α-D-ribopyranose (α-13a) **2-*C*-méthyl-β-D-ribopyranose (β-13a)** **2-*C*-méthyl-α-D-ribofuranose (α-13b)** **2-*C*-méthyl-β-D-ribofuranose (β-13b)** **α-13a/β-13a/α-13b/β-13b : 26/28/26/20**	
	$C_6H_{12}O_5$ M = 164 g/mol

Le benzyl-2-*C*-méthyl-β-D-ribopyranoside **(12)** (200 mg, 0.79 mmol) a été mis en solution dans l'acide sulfurique aqueux (H_2SO_4/H_2O v/v 1:7, 8 mL). Le mélange réactionnel a été agité à reflux pendant 6h avant d'être neutralisé avec de l'ammoniaque (3 mL) puis évaporé sous vide.

Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans le méthanol puis filtré et à nouveau évaporé sous vide pour donner un mélange non séparable du 2-*C*-méthyl-α-D-ribopyranose **(α-13a)**, 2-*C*-méthyl-β-D-ribopyranose **(β-13a)**, 2-*C*-méthyl-α-D-ribofuranose **(α-13b)** et 2-*C*-méthyl-β-D-ribofuranose **(β-13b)** sous forme d'une huile incolore (139 mg, quantitatif). Les caractéristiques physicochimiques de **(13)** sont en accord avec celles de la littérature.[209,307]

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 4.91 (s, 1H, H1 α-furanose), 4.75 (s, 1H, H1 β-furanose), 4.61 (s, 1H, H1 β-pyranose), 4.45 (s, 1H, H1 α-pyranose), 3.97-3.90 (m, 3H, H4 α-furanose, H3 α-pyranose et H3 β-pyranose), 3.85-3.82 (m, 1H, H4 β-pyranose), 3.67-3.62 (m, 3H, H4 α-pyranose, H5 α-furanose et H5' α-furanose), 3.58-3.62 (m, 3H, H4 β-furanose, H5 α-pyranose et H5'α-pyranose), 3.58-3.53 (m, 3H, H3 β-furanose, H5 β-furanose et H5' β-furanose), 3.53-3.45 (m, 3H, H3 α-furanose, H5 β-pyranose et H5' β-pyranose), 1.24 (s, 3H, CH_3 β-furanose), 1.20 (s, 3H, CH_3 β-pyranose), 1.15 (s, 3H, CH_3 α-furanose), 1.12 ppm (s, 3H, CH_3 α-pyranose).

RMN ^{13}C (CD_3OD) δ 103.8 (C1 α-furanose), 100.8 (C1 β-furanose), 97.7 (C1 α-pyranose), 95.6 (C1 β-pyranose), 85.6 (C4 α-furanose), 82.7 (C4 β-furanose), 80.2 (C2 α-furanose), 78.3 (C4 α-pyranose), 77.9 (C2 β-furanose), 76.6 (C4 β-pyranose), 74.8 (C3 α-furanose), 73.8 (C3 β-furanose), 72.4 (C2 α-pyranose), 71.5 (C2 β-pyranose), 65.5 (C3 α-pyranose), 65.0 (C3 β-pyranose), 63.3 (C5 α-furanose), 63.0 (C5 β-furanose), 62.1 (C5 α-pyranose), 59.7 (C5 β-pyranose), 20.5 (CH_3 α-furanose), 19.7 (CH_3 β-furanose), 17.1 (CH_3 α-pyranose), 15.5 ppm (CH_3 β-pyranose).

2-*C*-méthyl-α,β-D-ribofuranose (13b) (72:28)	
	$C_6H_{12}O_5$ M = 164 g/mol

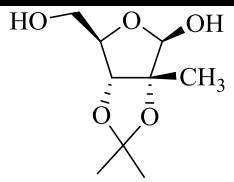
Le 2-*C*-méthyl-1,2,3,5-tetra-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranose (2 g, 3.44 mmol) a été mis en solution dans le méthanol anhydre (40 mL) puis du cyanure de potassium (6 mg, 0.092 mmol, 0.027 eq) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant toute la nuit à température ambiante sous argon puis a été évaporé sous vide pour donner le 2-*C*-méthyl-α,β-D-ribofuranose **(13b)** (579 mg, quantitatif). Les caractéristiques physicochimiques de **(13b)** sont en accord avec celles de la littérature.[209,307]

307. Booth, V. K.; Jenkinson, S. F.; Best, D.; Nieto, F. F.; Estévez, R. J.; Wormald, M. R.; Weymouth-Wilson, A. C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5088.

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 4.70 (s, 0.72H, H1α), 4.32 (s, 0.28H, H1β), 3.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 0.72H, H4α), 3.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 0.28H, H4β), 3.71-3.64 (m, 1.44H, H5α et H5'α), 3.55-3.45 (m, 1.56H, H3α, H3β, H5β et H5'β), 1.11 (s, 2.16H, CH_3β), 1.09 ppm (s, 0.84H, CH_3α).

RMN ^{13}C (CD_3OD) δ 97.9 (C1), 74.4 (C4), 73.9 (C2), 69.9 (C3), 63.3 (C5), 19.5 ppm (CH_3).

2,3-*O*-Isopropylidène-2-*C*-méthyl-α,β-D-ribofuranose (14) (64:36)



$C_9H_{16}O_5$

M = 204 g/mol

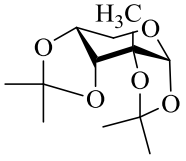
Le 2-*C*-méthyl-α,β-D-ribofuranose **(13b)** (2.82 g, 17.2 mmol) a été séché en présence de pentoxyde de phosphore puis a été mis en solution dans l'acétone distillée (200 mL) contenant de l'acide sulfurique (200 µL). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante sous argon pendant toute la nuit avant d'être neutralisé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (40 mL) puis évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans l'acétate d'éthyle (100 mL) puis lavé avec de l'eau puis une solution saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse a été extraite à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques ont été rassemblées, séchées avec du sulfate de sodium, filtrées et évaporées pour donner le 2,3-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-α,β-D-ribofuranose **(14)** (3 g, 85%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 5.22 (s, 1H, H1), 4.45-4.30 (m, 1H, H3), 4.30-4.10 (m, 1H, H4), 3.80-3.50 (m, 2H, H5 et H5'), 1.43 (s, 3H, -C(CH_3)$_2$), 1.42 (s, 3H, -C(CH_3)$_2$), 1.34 ppm (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 112.5 (-<u>C</u>(CH_3)$_2$), 104.0 (C1), 92.3 (C2), 87.4 (C3), 82.4 (C4), 63.3 (C5), 28.0 (-C(<u>C</u>H_3)$_2$), 27.7 (-C(<u>C</u>H_3)$_2$), 19.7 ppm (CH_3).

R_f = 0.86 (AcOEt/MeOH 9:1)

1,2:3,4-*O*-Diisopropylidène-2-*C*-méthyl-α-D-ribopyranoside (15)



$C_{12}H_{20}O_5$

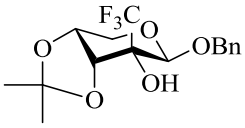
M = 244 g/mol

Le 2-*C*-méthyl-α,β-D-riboside **(13)** (130 mg, 0.79 mmol) a été mis en solution dans l'acétone (5 mL) puis de l'acide sulfurique (15 µL, 0.28 mmol, 0.35 eq) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 24h avant d'être neutralisé avec de l'hydrogénocarbonate de sodium. La solution a ensuite été filtrée puis évaporée pour donner le 1,2:3,4-*O*-diisopropylidène-2-*C*-méthyl-α-D-ribopyranoside **(15)** sous forme d'une huile jaune (124 mg, 64%). Les caractéristiques physicochimiques de **(15)** sont en accord avec celles de la littérature.[308]

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 5.18 (s, 1H, H1), 4.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H3), 4.22 (ddd, *J* = 1.8 Hz, 2.8 Hz, 7.8 Hz, 1H, H4), 3.88 (dd, *J* = 2.7 Hz, 13.3 Hz, 1H, H5), 3.50 (dd, *J* = 1.8 Hz, 13.3 Hz, 1H, H5'), 1.47 (s, 3H, -C(CH_3)$_2$), 1.46 (s, 3H, -C(CH_3)$_2$), 1.45 (s, 3H, -C(CH_3)$_2$), 1.39 (s, 3H, -C(CH_3)$_2$), 1.31 ppm (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (CD_3OD) δ 109.7 (-<u>C</u>(CH_3)$_2$), 108.3 (-<u>C</u>(CH_3)$_2$), 101.4 (C1), 78.1 (C2), 74.5 (C4), 71.0 (C3), 60.8 (C5), 28.8 (-C(<u>C</u>H_3)$_2$), 27.0 (-C(<u>C</u>H_3)$_2$), 25.6 (-C(<u>C</u>H_3)$_2$), 23.6 (-C(<u>C</u>H_3)$_2$), 22.9 ppm (CH_3).

Benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-2-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribopyranoside (16)



$C_{16}H_{19}O_5F_3$

M = 348 g/mol

Le benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-β-D-érythro-pentopyranos-2-ulose **(9)** (9.5 g, 34.2 mmol) a été mis en solution dans du dichlorométhane anhydre (68 mL) sous argon à 0°C puis du trifluorométhyltriméthylsilane (6.1 mL, 41 mmol, 1.2 eq) et du difluorotriphénylstannate de tétrabutylammonium (1.08 g, 1.7 mmol, 0.05 eq) ont été ajoutés. Le mélange a été agité pendant 1h à 0°C sous argon puis il a été ramené à température ambiante et a été agité toute la nuit sous argon avant d'être évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été mis en solution dans le méthanol (68 mL) et du fluorure de tétrabutylammonium (10.8 g, 34.2 mmol, 1 eq) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité toute la nuit à température ambiante avant d'être évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice pour donner le benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-2-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribopyranoside **(16)** sous

308. Lopez Aparicio, F. J.; Izquierdo Cubero, I.; Portal Olea, M. D. *Carbohydr. Res.* **1984**, *129*, 99.

forme d'une huile jaune (9.11 g, 77%). Les caractéristiques physicochimiques de **(16)** sont en accord avec celles de la littérature.[209]

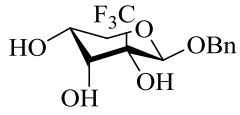
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.39-7.27 (m, 5H, Ph), 5.02 (s, 1H, H1), 4.74 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, -OCH_2Ph), 4.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H3), 4.55 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, -OCH_2Ph), 4.28 (dd, *J* = 6.7 Hz, 1.8 Hz, 1H, H4), 4.12 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H5), 4.05 (dd, *J* = 13.3 Hz, 3.2 Hz, 1H, H5'), 3.40 (br s, 1H, -OH), 1.61 (s, 3H, -$C(CH_3)_2$), 1.40 ppm (s, 3H, -$C(CH_3)_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 136.2 (C_{quat} Ph), 128.6, 128.3, 128.1 (Ph), 126.9 (q, *J* = 280 Hz, -CF_3), 109.7 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 96.6 (C1), 70.4 (q, *J* = 26 Hz, C2), 70.4 (C4), 70.3 (-$O\underline{C}H_2Ph$), 68.6 (C3), 58.3 (C5), 26.1 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 24.9 ppm (-$\underline{C}(CH_3)_2$).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -80.4 ppm.

HRMS calculée pour $C_{16}H_{19}O_5F_3$: 348.1185. Mesurée : 348.1173.

Benzyl 2-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribopyranoside (17)



$C_{13}H_{15}O_5F_3$

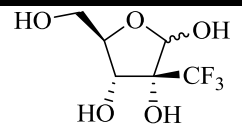
M = 308 g/mol

Le benzyl 3,4-*O*-isopropylidène-2-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribopyranoside **(16)** (3 g, 8.77 mmol) a été mis en solution dans l'acide acétique aqueux ($AcOH/H_2O$ v/v 3:2, 75 mL). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 48h avant d'être évaporé sous vide pour donner le benzyl 2-*C*-trifluorométhyl-β-D-ribopyranoside **(17)** sous forme d'un solide jaune pâle (2.34 g, 88%). Les caractéristiques physicochimiques de **(17)** sont en accord avec celles de la littérature.[209]

RMN ^{1}H (acétone-d_6) δ 7.50-7.20 (m, 5H, Ph), 4.92 (s, 1H, H1), 4.76 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, -OCH_2Ph), 4.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, -OCH_2Ph), 4.12-3.94 (m, 2H, H3 et H4), 3.99 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H5), 3.78 ppm (dd, *J* = 12.5 Hz, 1.8 Hz, 1H, H5').

RMN ^{13}C (acétone-d_6) δ 138.1 (C_{quat} Ph), 129.1, 128.5 (Ph), 125.4 (q, *J* = 283 Hz, -CF_3), 100.0 (C1), 76.9 (q, *J* = 26.9 Hz, C2), 70.8 (C4), 70.3 (-$O\underline{C}H_2Ph$), 65.2 (C3), 64.2 ppm (C5).

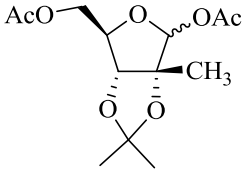
RMN ^{19}F (acétone-d_6) δ -77.6 ppm.

2-*C*-trifluorométhyl-α,β-D-ribofuranose (18)	
	$C_6H_9O_5F_3$ M = 218 g/mol

Le 2-*C*-trifluorométhyl-1,3,5-tri-*O*-benzoyl-D-ribofuranose **(28)** (1.23 g, 2.33 mmol) a été mis en solution dans le méthanol anhydre (27 mL) puis du cyanure de potassium (4.1 mg, 0.063 mmol, 0.027 eq) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité toute la nuit à température ambiante sous atmosphère d'argon avant d'être évaporé sous vide pour donner le 2-*C*-trifluorométhyl-D-ribofuranose **(18)** sous forme d'une poudre jaune (441 mg, 87%). Les caractéristiques physicochimiques de **(18)** sont en accord avec celles de la littérature.[209]

RMN ^{1}H (MeOD) δ 5.38 (s, 1H, H1), 4.08 (dd, *J* = 2.7 Hz, 12.4 Hz, 1H, H3), 3.84-3.78 (m, 1H, H4), 3.62 (dd, *J* = 2.7 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5), 3.59 ppm (dd, *J* = 4.2 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5').

RMN ^{19}F (MeOD) δ -84.6 ppm.

1,5-Di-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-α,β-D-ribofuranoside (19) (86:14)	
	$C_{13}H_{20}O_7$ M = 288 g/mol

Le 2,3-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-α,β-D-ribofuranose **(14)** (1.73 g, 8.48 mmol) a été mis en solution dans la pyridine (40 mL) et de l'anhydride acétique (40 mL) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant toute la nuit avant d'être coévaporé au toluène puis séché sous vide pour donner le 1,5-di-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-α,β-D-ribofuranoside **(19)** (2.18 g, 89%) sous forme d'une huile jaune.

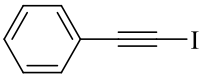
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6.08 (s, 1H, H1), 4.31 (dt, *J* = 0.9 Hz, 7 Hz, 1H, H4), 4.27 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, H3), 4.09 (dd, *J* = 7 Hz, 11 Hz, 1H, H5), 4.04 (dd, *J* = 7 Hz, 11 Hz, 1H, H5'), 2.03 (s, 3H, -OCOCH_3), 2.02 (s, 3H, -OCOCH_3), 1.42 (s, 3H, -C(CH_3)$_2$), 1.41 (s, 3H, CH_3),1.38 ppm (s, 3H, -C(CH_3)$_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 170.3 (-O<u>C</u>OCH_3), 169.4 (-O<u>C</u>OCH_3), 113.5 (-<u>C</u>(CH_3)$_2$), 102.9 (C1), 91.5 (C2), 87.5 (C3), 84.6 (C4), 64.0 (C5), 28.0 (-C(<u>C</u>H_3)$_2$), 27.6 (-C(<u>C</u>H_3)$_2$), 21.3 (-OCO<u>C</u>H_3), 20.8 (-OCO<u>C</u>H_3), 20.5 ppm (CH_3).

HRMS calculée pour $C_{13}H_{20}O_7$: 288.1209. Mesurée : 288.1207.

$[\alpha]_D^{26}$ = -6.12 (c = 1.85, $CHCl_3$).

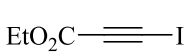
IR : 2988, 2940, 2360, 1742 (νC=O), 1456, 1215, 1009, 858 cm^{-1}.

Iodure de phénylacétylène (20)	
	C_8H_5I M = 228 g/mol

De l'iode (26.9 g, 106 mmol, 1.2 eq) a été mis en solution dans le benzène (57 mL) puis de la morpholine (23 mL, 265 mmol, 3 eq) a été ajoutée goutte à goutte à l'aide d'une seringue. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1h à température ambiante sous argon puis du phénylacétylène (9 g, 88.2 mmol) en solution dans le benzène (57 mL) a été ajouté à l'aide d'une ampoule à addition. La solution a été chauffée pendant 24h à 45°C avant d'être filtrée sur Celite® en lavant au benzène. Le filtrat a été lavé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis d'hydrogénocarbonate de sodium puis de chlorure de sodium puis de thiosulfate de sodium. La phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide pour donner l'iodure de phénylacétylène **(20)** (17.9 g, 89%) sous forme d'un liquide violet. Les caractéristiques physicochimiques de **(20)** sont en accord avec celles de la littérature.[242]

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7.46-7.43 (m, 2H, Ph), 7.33-7.30 ppm (m, 3H, Ph).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 132.3, 132.1, 128.8, 128.6, 128.2 (Ph), 123.4 (C_{quat} Ph), 94.1 (-C≡C-I), 6.3 ppm (-C≡C-I).

Iodopropiolate d'éthyle (21)	
	$C_5H_5IO_2$ M = 224 g/mol

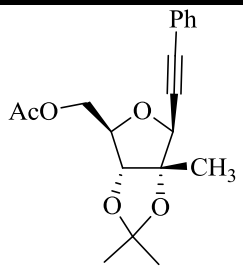
Le propiolate d'éthyle (4.5 mL, 44.8 mmol) a été mis en solution dans l'acétone (270 mL) puis du *N*-iodosuccinimide (12.1 g, 53.8 mmol, 1.2 eq) et du nitrate d'argent (762 mg, 4.48 mmol, 0.1 eq) ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été agité toute la nuit à température ambiante avant d'être filtré sur Celite® en lavant à l'acétone. Le filtrat a été évaporé sous vide puis le résidu ainsi obtenu a été dissous dans l'éther diéthylique (300 mL), lavé à l'eau distillée

(4x100mL), séché avec du sulfate de magnésium, filtré et à nouveau évaporé sous vide pour donner l'iodopropiolate d'éthyle **(21)** sous forme d'une poudre jaune (9.59 g, 96%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 4.19 (d, *J* = 7 Hz, 2H, -$\underline{CH_2}CH_3$), 1.28 ppm (t, *J* = 7 Hz, 3H, -$CH_2\underline{CH_3}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 152.3 (C=O), 87.1 (-$\underline{C}H_2CH_3$), 62.4 (-C≡$\underline{C}$-I), 13.9 (-$CH_2\underline{C}H_3$), 13.0 ppm (-C≡$\underline{C}$-I).

(5-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)phénylacétylène (22)



$C_{19}H_{22}O_5$

M = 330 g/mol

Le 1,5-di-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-α,β-D-ribofuranoside **(19)** (150 mg, 0.521 mmol) et l'iodure de phénylacétylène **(20)** (237 mg, 1.04 mmol, 2 eq) ont été séchés sous vide en présence de pentoxyde de phosphore puis ont été mis en solution dans le dichlorométhane anhydre (2.6 mL) avant d'être introduits dans un tube scellé contenant de l'indium (144 mg, 1.25 mmol, 2.4 eq) préalablement activé par agitation sous argon. Le mélange réactionnel a été agité fortement pendant trois jours à 55°C sous argon avant d'être filtré sur Celite® en lavant à l'acétate d'éthyle. Le filtrat a été évaporé sous vide et le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (de 0 à 20%) pour donner le (5-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)phénylacétylène **(22)** (60 mg, 35%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ7.40-7.37 (m, 2H, Ph), 7.25-7.18 (m, 3H, Ph), 4.77 (s, 1H, H1), 4.31-4.18 (m, 4H, H3, H4, H5 et H5'), 2.09 (s, 3H, -$OCOCH_3$), 1.62 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3H, -$C(CH_3)_2$), 1.41 (s, 3H, -$C(CH_3)_2$).

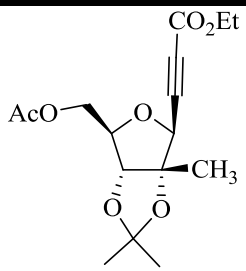
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 170.8 (-O$\underline{C}OCH_3$), 132.1, 131.9, 128.8, 128.6, 128.4 (Ph), 122.3 (C_{quat} Ph), 114.7 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 89.8 (C2), 88.9 (C alcyne), 87.1 (C3), 83.7 (C alcyne), 81.4 (C4), 78.1 (C1), 64.0 (C5), 28.1 (-C($\underline{C}H_3)_2$), 27.0 (-C($\underline{C}H_3)_2$), 21.0 (-OCO$\underline{C}H_3$), 20.9 ppm (CH_3).

HRMS calculée pour $C_{19}H_{22}O_5$: 330.1467. Mesurée : 330.1478.

$[\alpha]_D^{26}$ = -50.8 (c = 1.95, $CHCl_3$).

IR : 2985, 2934, 1743 (νC=O), 1373, 1233, 1041 cm^{-1}.

3-(5-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)propiolate d'éthyle (23)



$C_{16}H_{22}O_7$

M = 326 g/mol

Le 1,5-di-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-α,β-D-ribofuranoside **(19)** (1 g, 3.47 mmol) et l'iodopropiolate d'éthyle **(21)** (1.56 g, 6.94 mmol, 2 eq) ont été séchés sous vide en présence de phosphore de pentoxyde puis ont été mis en solution dans le dichlorométhane anhydre (18 mL) avant d'être introduits dans un tube scellé contenant de l'indium (957 mg, 8.33 mmol, 2.4 eq) préalablement activé par agitation sous argon. Le mélange réactionnel a été agité fortement pendant 36h à 55°C sous argon avant d'être filtré sur Celite® en lavant à l'acétate d'éthyle. Le filtrat a été évaporé sous vide et le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (2:8 jusqu'à 1:1) pour donner le 3-(5-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)propiolate d'éthyle **(23)** (405 mg, 36%) sous forme d'une huile jaune.

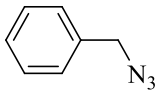
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 4.59 (s, 1H, H1), 4.38 (dt, *J* = 1.8 Hz, 4.8 Hz, 1H, H4), 4.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H3), 4.22 (q, *J* = 7 Hz, 2H, $-CO_2\underline{CH_2}CH_3$), 4.20 (dd, *J* = 4.8 Hz, 12 Hz, 1H, H5), 4.15 (dd, *J* = 4.8 Hz, 12 Hz, 1H, H5'), 2.09 (s, 3H, $-OCOCH_3$), 1.58 (s, 3H, $-C(CH_3)_2$), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, $-C(CH_3)_2$), 1.29 ppm (t, *J* = 7 Hz, 3H, $-CO_2CH_2\underline{CH_3}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 170.3 ($-O\underline{C}OCH_3$), 153.2 ($-\underline{C}O_2CH_2CH_3$), 115.1 ($-\underline{C}(CH_3)_2$), 90.6 (C2), 87.6 (C3), 82.4 (C4), 81.6 (-CC1 de l'alcyne), 80.3 (-$\underline{C}CO_2$Et de l'alcyne), 77.7 (C1), 63.7 (C5), 62.2 ($-CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 27.4 ($-C(\underline{C}H_3)_2$), 26.9 ($-C(\underline{C}H_3)_2$), 23.5 ($CH_3$), 20.9 ($-OCO\underline{C}H_3$), 14.1 ppm ($-CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

HRMS calculée pour $C_{16}H_{23}O_7$: 327.1444. Mesurée : 327.1455.

$[\alpha]_D^{26}$ = -59.3 (c = 1.45, $CHCl_3$).

IR : 2988, 2363, 1743 (νC=O), 1374, 1240, 1094 cm^{-1}.

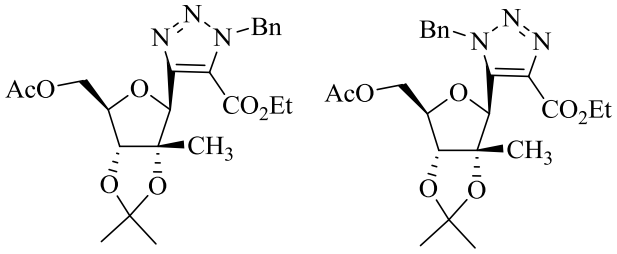
Azoture de benzyle (24)	
	$C_7H_7N_3$ M = 133 g/mol

Du bromure de benzyle (2.8 mL, 23.5 mmol) a été mis en solution dans l'acétone aqueuse (acétone/H_2O v/v 3:1, 120 mL) puis de l'azoture de sodium (3.05 g, 46.9 mmol, 2 eq) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été agité pendant 24h à température ambiante puis du dichlorométhane a été ajouté et les phases ont été séparées. La phase organique a été lavée à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide pour donner l'azoture de benzyle **(24)** (2.43 g, 78%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7.45-7.30 (m, 5H, Ph), 4.33 ppm (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 135.4 (C_{quat} Ph), 128.9, 128.4 (Ph), 54.9 ppm (CH_2).

IR : 2090, 1253, 735, 696 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-2'-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (25a) **1-Benzyl-5-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-2'-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (25b)** **25a/25b : 42/58**	
	$C_{23}H_{29}N_3O_7$ M = 459 g/mol

Le 3-(5-*O*-acétyl-2,3-*O*-isopropylidène-2-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)propiolate d'éthyle **(23)** (347 mg, 1.06 mmol) a été mis en solution dans le toluène (3.5 mL) puis de l'azoture de benzyle **(24)** (566 mg, 4.26 mmol, 4 eq) a été ajouté et la solution a été chauffée à reflux pendant 24h. Le mélange réactionnel a ensuite été évaporé sous vide et le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate

d'éthyle/cyclohexane (2:8 jusqu'à 5:5) pour donner le 1-benzyl-4-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-2'-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(25a)** et le 1-benzyl-5-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-2'-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle **(25b)** dans des proportions respectives de 42% et 58% (380 mg, 92%) sous forme d'une huile jaune.

Pour le régioisomère (**25a**) :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.29-7.21 (m, 5H, Ph), 5.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.39 (s, 1H, H1'), 4.53 (s, 1H, H3'), 4.95-4.87 (m, 1H, H4'), 4.43-4.12 (m, 4H, H5'a, H5'b et $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 2.08 (s, 3H, -OCOC$\underline{H_3}$), 1.64-1.19 ppm (m, 12H, 2xC($\underline{CH_3}$)$_2$, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$ et CH_3 du C2').

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 170.8 (-$\underline{C}OCH_3$), 158.6 (-$\underline{C}O_2$Et), 149.0 (-$\underline{C}$C1 triazole), 135.2 (C_{quat} Ph), 129-127 (Ph), 125.2 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 114.6 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 90.6 (C2'), 88.2 (C3'), 81.9 (C1' et C4'), 61.9 (C5'), 60.5 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 54.0 (-$\underline{C}H_2$Ph), 27.2 (-C($\underline{C}H_3$)$_2$), 26.1 (-C($\underline{C}H_3$)$_2$), 25.2 (CH_3 du C2'), 20.8 (-OCO$\underline{C}H_3$), 14.4 ppm (–$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

Pour le régioisomère (**25b**) :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.29-7.21 (m, 5H, Ph), 6.01 (s, 1H, H1'), 5.99 (d, *J* = 14 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.60 (d, *J* = 14 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 4.43-4.38 (m, 1H, H4'), 4.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H3'), 4.43-4.12 (m, 4H, H5'a, H5'b et $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 2.09 (s, 3H, -OCOC$\underline{H_3}$), 1.64-1.19 ppm (m, 12H, 2xC($\underline{CH_3}$)$_2$, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$ et CH_3 du C2').

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 170.5 (-$\underline{C}OCH_3$), 161.7 (-$\underline{C}O_2$Et), 136.5 (-$\underline{C}$C1 triazole), 136.0 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 135.2 (C_{quat} Ph), 129-127 (Ph), 113.3 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 91.9 (C2'), 88.1 (C3'), 81.9 (C4'), 79.6 (C1'), 64.1 (C5'), 61.3 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 54.7 (-$\underline{C}H_2$Ph), 27.5 (-C($\underline{C}H_3$)$_2$), 26.7 (-C($\underline{C}H_3$)$_2$), 22.8 (CH_3 du C2'), 20.9 (-OCO$\underline{C}H_3$), 14.3 ppm (–$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

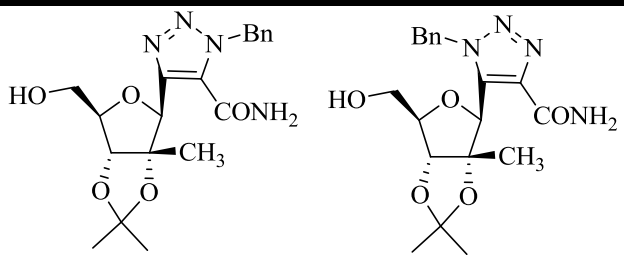
HRMS calculée pour $C_{23}H_{29}N_3O_7Na$: 482.1903. Mesurée : 482.1987.

IR : 2358, 2340, 1743, 1381, 1210, 1100 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(2',3'-*O*-isopropylidène-2'-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxamide (26a)

1-Benzyl-5-(2',3'-*O*-isopropylidène-2'-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide (26b)

26a/26b : 27/73



$C_{19}H_{24}N_4O_5$

M = 388 g/mol

Le 1-benzyl-4,5-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-2'-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate d'éthyle **(25a/b)** (275 mg, 0.62 mmol) a été dissous dans du méthanol anhydre (7.5 mL). La solution a alors été mise à buller sous ammoniac gazeux pendant 2 heures à 0°C. La réaction a été laissée remonter à température ambiante sous agitation pendant 12h avant d'être évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec dépôt solide en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (3:7 jusqu'à 1:0) pour donner le 1-benzyl-4-(2',3'-*O*-isopropylidène-2'-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxamide **(26a)** et le 1-benzyl-5-(2',3'-*O*-isopropylidène-2'-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide **(26b)** dans des proportions respectives de 27% et 73% (139 mg, 60%) sous forme d'une huile.

Pour l'isomère (**26a**) :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.32-7.25 (m, 5H, Ph), 6.05 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.59 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.37 (s, 1H, H1'), 4.54 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H3'), 4.35-4.32 (m, 1H, H4'), 3.82-3.75 (m, 2H, H5'a et H5'b), 1.60 (s, 3H, CH_3 du C2'), 1.37 (s, 3H, -C($\underline{CH_3}$)$_2$), 1.34 ppm (s, 3H, -C($\underline{CH_3}$)$_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 160.3 (-$\underline{C}ONH_2$), 149.7 (-$\underline{C}$C1 triazole), 129.6 (C_{quat} Ph), 129-128 (Ph), 125.0 (-$\underline{C}CONH_2$ triazole), 112.9 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 90.0 (C2'), 87.1 (C3'), 85.1 (C4'), 84.1 (C1'), 62.0 (C5'), 53.8 (-$\underline{C}H_2$Ph), 26.6 (-C($\underline{C}H_3$)$_2$), 26.5 (-C($\underline{C}H_3$)$_2$), 14.3 ppm (CH_3 du C2').

Pour l'isomère (**26b**) :

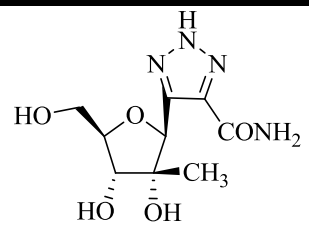
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.32-7.25 (m, 5H, Ph), 6.12 (d, *J* = 14 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.80 (d, *J* = 14 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.33 (s, 1H, H1'), 4.84-4.81 (m, 1H, H4'), 4.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H3'), 3.91 (dd, *J* = 3.7 Hz, 11.9 Hz, 1H, H5'a), 3.82-3.75 (m, 1H, H5'b), 1.64 (s, 3H, du C2'), 1.24 (s, 3H, -C($\underline{CH_3}$)$_2$), 1.23 ppm (s, 3H, -C($\underline{CH_3}$)$_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 159.1 (-$\underline{C}ONH_2$), 141.7 (-$\underline{C}$C1 triazole), 135.6 (C_{quat} Ph), 135.1 (-$\underline{C}CONH_2$ triazole), 129-128 (Ph), 114.5 (-$\underline{C}(CH_3)_2$), 90.7 (C2'), 87.8 (C3'), 84.8 (C4'), 82.4 (C1'), 62.8 (C5'), 54.0 (-$\underline{C}H_2$Ph), 26.0 (2x-C($\underline{C}H_3$)$_2$), 25.3 ppm (-C($\underline{C}H_3$)$_2$).

HRMS calculée pour $C_{19}H_{25}N_4O_5$: 389.1825. Mesurée : 389.1830.

IR : 3336, 2360, 2342, 1635 cm^{-1}.

5-(2'-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide (27)



$C_9H_{14}N_4O_5$

M = 258 g/mol

Le 1-benzyl-4,5-(2',3'-*O*-isopropylidène-2'-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxamide **(26a/b)** (248 mg, 0.64 mmol) a été mis en solution dans de l'éthanol (10 mL) et le chlorure de palladium (23.3 mg, 0.13 mmol, 0.2 eq) a ensuite été rajouté. La réaction a été placée dans un autoclave sous 4 bars d`hydrogène pendant 48 heures. La réaction a ensuite été filtrée sur Celite® et rincée avec du méthanol. Le filtrat a été évaporé à sec sous pression réduite et le brut a été purifié sur colonne de silice [Cyclohexane/AcOEt : 2:8 puis gradient jusqu'à AcOEt/MeOH (5:5)] pour donner le 5-(2'-*C*-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide **(27)** (123 mg, 75%) sous forme d'une poudre blanche.

RMN ^{1}H (MeOD) δ 5.48 (s, 1H, H1'), 4.11-4.04 (m, 1H, H4'), 3.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H3'), 3.83 (dd, *J* = 2.7 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5'a), 3.64 (dd, *J* = 3.6 Hz, 11.9 Hz, 1H, H5'b), 1.22 ppm (s, 3H, CH_3 du C2').

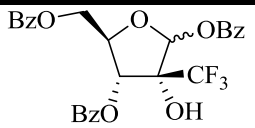
RMN ^{13}C (MeOD) δ 164.1 (-$\underline{C}ONH_2$), 137.8 (triazole), 82.4 (C4'), 78.5 (C1'), 78.1 (C2'), 76.2 (C3'), 61.6 (C5'), 19.9 ppm (CH_3 du C2').

HRMS calculée pour $C_9H_{15}N_4O_5$: 259.1042. Mesurée : 259.1055.

$[\alpha]_D^{24}$ = -47.34 (c = 1, MeOH).

IR : 3202, 1663, 1604, 1382, 1014 cm^{-1}.

T° fusion : 185-190°C.

2-*C*-trifluorométhyl-1,3,5-tri-*O*-benzoyl-D-ribofuranose (28)	
	$C_{27}H_{21}F_3O_8$ M = 530 g/mol

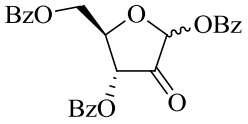
Le triméthyl(trifluorométhyl)silane (2.5 mL, 16.5 mmol, 1.75 eq) a été mis en solution dans le tétrahydrofurane anhydre (33 mL) puis le 1,3,5-tri-*O*-benzoyl-D-ribofuran-3(2H)-one **(29)** (4.33 g, 9.41 mmol) et du fluorure de césium (71 mg, 0.47 mmol, 0.05 eq) ont été ajoutés à 0°C. Le mélange réactionnel a été agité pendant 48h à température ambiante sous atmosphère d'argon puis du fluorure de césium (1.42 g, 9.41 mmol, 1 eq) a été rajouté. La solution a alors été évaporée sous vide puis extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide pour donner le 2-*C*-trifluorométhyl-1,3,5-tri-*O*-benzoyl-D-ribofuranose **(28)** sous forme d'une huile jaune (3.24 g, 65%).

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 8.05-8.00 (m, 4H, Bz), 7.94 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, Bz), 7.58-7.29 (m, 9H, Bz), 6.74 (s, 1H, H1), 5.71 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H, H3), 4.77-4.73 (m, 1H, H4), 4.67 (dd, *J* = 4.1 Hz, 11.9 Hz, 1H, H5), 4.52 ppm (dd, *J* = 5.5 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5').

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 164.4-166.2 (-COPh), 133.5-134.3 (Ph), 130.1 (C_{quat} Ph), 128.5-129.8 (Ph), 125.4 (C_{quat}), 122.5 ($-CF_3$), 81.5 (C1), 78.2 (C4), 70.1 (C3), 62.9 ppm (C5).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -82.2 ppm (CF_3).

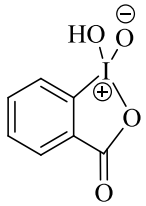
R_f = 0.65 (AcOEt/Cyclohexane 4:6)

1,3,5-tri-*O*-benzoyl-D-érythropentofuranos-2-ulose (29)	
	$C_{26}H_{20}O_8$ M = 460 g/mol

Le périodinane de Dess-Martin **(31)** (6.0 g, 14.2 mmol, 2.185 eq) a été mis en solution dans le dichlorométhane anhydre (30 mL) puis le 1,3,5-tri-*O*-benzoyl-α-D-ribofuranose (3.0 g, 7.30 mmol) a été ajouté à 0°C. Le mélange réactionnel a été agité toute la nuit à température ambiante sous atmosphère d'argon avant d'être évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été dissous dans l'éther diéthylique (60 mL) puis filtré sur un mélange de silice et de sulfate de magnésium (1:1). Le filtrat a ensuite été lavé avec une solution saturée de thiosulfate de sodium (60 mL), une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (40 mL) et une solution saturée de chlorure de sodium (40 mL). La phase organique a ensuite été séchée avec une solution de sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous vide pour donner le 1,3,5-tri-*O*-benzoyl-D-érythropentofuranos-2-ulose **(29)** sous forme d'une poudre blanche (2.95 g, 97%). Les caractéristiques physicochimiques de **(29)** sont en accord avec celles de la littérature.[309]

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.20-8.00 (m, 6H, benzoyl), 7.70-7.30 (m, 9H, benzoyl), 6.19 (s, 1H, H1), 5.88 (dd, *J* = 0.9 Hz, 8.7 Hz, 1H, H3), 5.06-5.03 (m, 1H, H4), 4.83 (dd, *J* = 4.8 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5), 4.64 ppm (dd, *J* = 4.6 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5').

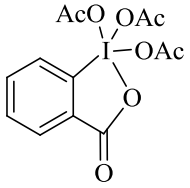
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 201.4 (C2), 166.1, 165.6 et 165.4 (-OCOPh), 135-133 (-OCOPh), 131-127 (-OCOPh), 91.5 (C1), 78.2 (C4), 72.1 (C3), 63.3 ppm (C5).

Oxyde de (1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one) (30)	
	$C_7H_5IO_4$ M = 280 g/mol

L'acide 2-iodobenzoïque (25 g, 0.1 mol, 1 eq) et l'oxone (peroxymonosulfate de potassium, KHSO5), (81.2 g, 0.13 mol, 1.3 eq) ont été mis en solution dans l'eau (325 mL). La réaction a

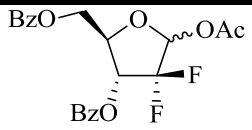
309. Cook, G. P.; Greenberg, M. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4704.

été maintenue sous agitation à 70-73°C durant 3h avant d'être refroidie à 5°C et laissée tourner doucement pendant 1h30 à cette température. Le mélange a été filtré et rincé avec de l'eau (6x50 mL) et de l'acétone (2x50 mL) pour donner l'oxyde de (1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one) **(30)** (28.5 g, 95%) sous forme d'un solide blanc.

1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benzoïdoxol-3(1*H*)-one (31)	
	$C_{13}H_{13}IO_8$ M = 424 g/mol

L'oxyde de (1-hydroxy-1,2-benzïodoxol-3(1*H*)-one) **(30)** (28.45 g, 0.11 mol, 1eq) a été dissous dans l'anhydride acétique (120 mL, 1.27 mmol, 11 eq) puis de l'acide p-toluènesulfonique (TsOH) (150 mg, 0.78 mmol, 0.007 eq) a été ajouté à la solution. La réaction a été agitée pendant 2h à 80°C avant d'être refroidie dans un bain de glace. Le mélange a été filtré et rincé avec de l'éther diéthylique fraîchement distillé (5x20 mL) pour donner le 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benzoïdoxol-3(1*H*)-one **(31)** (32 g, 90%) sous forme d'un solide blanc.

RMN ^{1}H (DMSO) δ 8.13-8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ph), 8.02-8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ph), 7.98-7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ph), 7.84-7.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ph), 2.48 ppm (s, 9H, OAc).

3,5-di-*O*-benzoyl-1-*O*-acétyl-2-désoxy-2,2-difluoro-α,β-D-ribofuranose (36) **α/β 37:63**	
	$C_{21}H_{18}F_2O_7$ M = 420 g/mol

Le 3,5-di-*O*-benzoyl-2-désoxy-2,2-difluoro-α,β-D-ribofuranose **(37)** (1.2 g, 3.07 mmol, 1 eq) a été dissous dans l'anhydride acétique (6 mL) et la pyridine (6 mL) a été ajoutée. La réaction a été maintenue sous agitation à température ambiante et sous atmosphère inerte durant 24h avant d'être évaporée. Le résidu ainsi obtenu a été purifié sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (2:8 jusqu'à 3:7) pour donner le 3,5-di-*O*-benzoyl-1-*O*-acétyl-2-désoxy-2,2-difluoro-α,β-D-ribofuranose **(36)** (990 mg, 77%) sous forme de cristaux

blancs. Les caractéristiques physicochimiques de **(36)** sont en accord avec celles de la littérature.[310]

Anomère β :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.02-8.00 (m, 4H, Ph), 7.47-7.35 (m, 6H, Ph), 6.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H1), 5.45 (dd, *J* = 4.6 Hz, 16.0 Hz, 1H, H3), 4.70-4.66 (m, 1H, H4), 4.59 ppm (dd, *J* = 4.0 Hz, 18.3 Hz, 1H, H5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 166.2-164.4 (-COPh), 134.3-133.5 (Ph), 130.1 (C_{quat} Ph), 129.8-128.5 (Ph), 125.4 (C_{quat} Ph), 121.0 ($-CF_2$), 93.9 (C1), 81.7 (C4), 71.5 (C3), 62.9 ppm (C5).

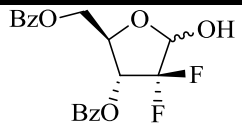
RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -128.4 (m), -127.0, -126.4 (d, *J* = 7.8 Hz), -111.7 ppm (dd, *J* = 6.9 Hz, 16.4 Hz).

Anomère α :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.98-7.96 (m, 4H, Ph), 7.58-7.48 (m, 6H, Ph), 6.21 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H1), 5.87-5.80 (m, 1H, H3), 4.54-4.49 (m, 1H, H4), 4.43 ppm (dd, *J* = 4.2 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 166.3-164.4 (-COPh), 134.3-133.5 (Ph), 130.2 (C_{quat} Ph), 129.8-128.5 (Ph), 124.2 (C_{quat} Ph), 121.5 ($-CF_2$), 93.1 (C1), 78.8 (C4), 70.3 (C3), 63.3 ppm (C5).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -128.1 (m), -127.7, -125.8 (d, *J* = 7.8 Hz), -112.1 ppm (dd, *J* = 6.9 Hz, 16.4 Hz).

3,5-di-*O*-benzoyl-2-désoxy-2,2-difluoro-α,β-D-ribofuranose (37) **α/β 40:60**	
	$C_{19}H_{16}F_2O_6$ M = 378 g/mol

La 3,5-di-*O*-benzoyl-2-désoxy-2,2-difluoro-D-ribonolactone (1.7 g, 4.54 mmol, 1 eq) a été mis en solution dans le THF anhydre (11.2 mL). La solution a été refroidie jusqu`à 2ºC. Le $NaBH_4$ (54 mg, 1.43 mmol, 0.315 eq) a été rajouté au mélange. La réaction a été maintenue sous agitation et sous atmosphère inerte à température de 2ºC durant 4h. La réaction a été arrêtée par

310. Born, A.-R.; Martin, P.; Spielvogel, D.; Villa, M. (Sicor Inc.). *Difluoronucleosides and process for preparation thereof*, Patent WO2006063105 A1, **2006**

l'ajout d'une solution saturée de chlorure de sodium (10 mL) puis par l'addition de quelques gouttes d'une solution saturée d'acide chlorhydrique jusqu'à pH 2. Le mélange a été laissé sous agitation pendant 10 minutes à température ambiante. La phase aqueuse a été séparée de la phase organique. Une solution saturée de chlorure de sodium (5 mL) a été ajoutée à la phase organique, ce mélange biphasique a été mis à l`évaporateur rotatif pour évaporer le THF. Le résidu obtenu a été extrait au dichlorométhane puis la phase organique a été séchée sur $MgSO_4$ et évaporée. Le brut a été purifié sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (1:9 jusqu'à 3:7) pour donner le 3,5-di-*O*-benzoyl-2-deoxy-2,2-difluoro-D-ribofuranose **(37)** (1.6 g, 95%) sous forme d'une huile blanche. Les caractéristiques physicochimiques de **(37)** sont en accord avec celles de la littérature.[311]

Anomère β :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.02-8.00 (m, 4H, Ph), 7.42-7.31 (m, 6H, Ph), 5.69-5.63 (m, 1H, H3), 5.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H1), 4.72-4.68 (m, 1H, H4), 4.62 ppm (dd, *J* = 5.0 Hz, 12.5 Hz, 1H, H5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 166.2-164.4 (-COPh), 134.3-133.5 (Ph), 130.1 (C_{quat} Ph), 129.8-128.5 (Ph), 125.4 (C_{quat} Ph), 122.5 ($-CF_2$), 96.1 (C1), 79.8 (C4), 71.2 (C3), 63.2 ppm (C5).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -128.1 (m), -128.0, -127.0 (d, *J* = 9.5 Hz), -112.7 ppm (dd, *J* = 6.9 Hz, 16.4 Hz).

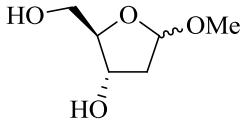
Anomère α :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.97-7.92 (m, 4H, Ph), 7.57-7.46 (m, 6H, Ph), 5.45-5.43 (m, 1H, H3), 5.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H1), 4.53 (dd, *J* = 4.5 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5), 4.41-4.37 ppm (m, 1H, H4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 166.3-164.4 (-COPh), 134.3-133.5 (Ph), 130.2 (C_{quat} Ph), 129.8-128.5 (Ph), 125.9 (C_{quat} Ph), 122.9 ($-CF_2$), 96.5 (C1), 79.5 (C4), 70.3 (C3), 64.3 ppm (C5).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -128.8 (m), -128.7, -126.3 (d, *J* = 9.5 Hz), -112.1 ppm (dd, *J* = 6.0 Hz, 16.4 Hz).

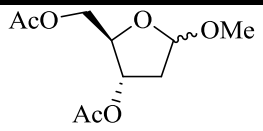
311. Fernández, R.; Matheu, I. M.; Echarri, R.; Castillón, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3523.

1-*O*-méthyl-2-désoxy-α,β-D-riboside (38) (50:50)	
	$C_6H_{12}O_4$ M = 148 g/mol

Le 2-désoxy-D-ribose (2.49 g, 18.6 mmol) a été dissous dans le méthanol anhydre (24 mL) et une solution de chlorure d'éthanoyle anhydre à 1% dans le méthanol anhydre (17 µL dans 1mL, 0.24 mmol, 0.01 eq) a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant 25 minutes sous argon à température ambiante puis du bicarbonate de sodium (1 g, 11.9 mmol, 0.6 eq) a été ajouté. Le mélange a été à nouveau agité pendant 10 minutes avant d'être filtré et évaporé sous vide pour donner le 1-*O*-méthyl-2-désoxy-α,β-D-ribose **(38)** (2.65 g, 96%) sous forme d'une huile jaune. Les caractéristiques physicochimiques de **(38)** sont en accord avec celles de la littérature.[276]

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 5-06-5.03 (d, *J* = 4.6 Hz, 0.5H, H1α), 5.03-5.01 (dd, *J* = 2.3 Hz, 5.5 Hz, 0.5H, H1β), 4.13-3.95 (m, 2H, H3 et H4), 3.67-3.56 (m, 2H, H5a et H5b), 3.32 (s, 1.5H, -O$\underline{C}H_3$), 3.31 (s, 1.5H, -O$\underline{C}H_3$), 2.22-2.15 (m, 1H, H2a), 1.95-1.90 ppm (m, 1H, H2b).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 105.6, 105.5 (C1), 87.3, 87.1 (C4), 72.6, 71.9 (C3), 63.6, 63.0 (C5), 55.4, 55.0 (-O$\underline{C}H_3$), 42.2, 41.5 ppm (C2).

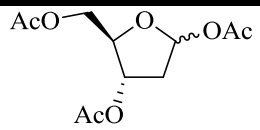
Méthyl-3,5-di-*O*-acétyl-2-désoxy-α,β-D-ribofuranoside (39) (50:50)	
	$C_{10}H_{16}O_6$ M = 232 g/mol

Le 1-*O*-méthyl-2-désoxy-α,β-D-ribose **(38)** (2.65 g, 17.9 mmol) a été dissous dans la pyridine (8.4 mL, 105 mmol, 10 eq) et l'anhydride acétique (14.4 mL, 52.7 mmol, 5 eq). Le mélange a été agité pendant 2h30 sous argon à température ambiante avant d'être évaporé sous vide pour donner le méthyl-3,5-di-*O*-acétyl-2-désoxy-α,β-D-ribofuranoside **(39)** (3.7 g, 89%) sous forme d'une huile jaune. Les caractéristiques physicochimiques de **(39)** sont en accord avec celles de la littérature.[276]

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 4.99 (m, 1H, H3), 4.98 (m, 1H, H1), 4.18 (m, 1H, H5), 4.17 (m, 1H, H4), 4.09 (m, 1H, H5'), 3.23, 3.21 (s, 3H, OCH_3), 2.07 (m, 1H, H2), 1.98-1.93 (m, 6H, OAc), 1.91 ppm (m, 1H, H2').

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 170.7, 170.6 (C=O), 105.5, 105.0 (C1), 81.3, 80.7 (C4), 75.3, 74.1 (C3), 64.8, 63.9 (C5), 55.2, 55.1 ($O\underline{C}H_3$), 39.0, 38.9 (C2), 21.0, 20.8 ppm (OAc).

1,3,5-tri-*O*-acétyl-2-désoxy-α,β-D-ribose (40) (65:35)



$C_{11}H_{16}O_7$

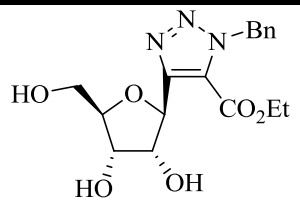
M = 260 g/mol

Le méthyl-3,5-di-*O*-acétyl-2-désoxy-α,β-D-ribofuranoside **(39)** (2.49 g, 10.7 mmol) a été dissous dans l'acide acétique (18.4 mL, 321 mmol, 29 eq) à 0°C puis de l'anhydride acétique (4.6 mL, 48.9 mmol, 4.6 eq) a été ajouté. Le mélange a été agité pendant 10 minutes à 0°C puis de l'acide sulfurique concentré (0.5 mL, 9.38 mmol, 0.9 eq) a été ajouté. La solution a été à nouveau agitée pendant 10 minutes à température ambiante avant d'être versée dans de la glace (200mL) et extraite au chloroforme (110 mL). La phase organique a été lavée à l'eau distillée (2x100mL) et avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2x100 mL) avant d'être séchée en présence de sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (25:75) pour donner le 1,3,5-tri-*O*-acétyl-2-désoxy-α,β D-ribose **(40)** (0.99 g, 36%) sous forme d'une huile jaune. Les caractéristiques physicochimiques de **(40)** sont en accord avec celles de la littérature.[276]

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6.33-6.31 (d, J = 5.5 Hz, 0.65H, H1α), 6.31-6.28 (dd, J = 2.3 Hz, 5.9 Hz, 0.35H, H1β), 5.23-5.05 (m, 1H, H3), 4.36-4.07 (m, 3H, H4, H5a et H5b), 2.47-2.39 (m, 1H, H2a), 2.32-2.18 (m, 1H, H2b), 2.15-1.96 ppm (m, 9H, OAc).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 170.5, 170.3, 170.0 (C=O), 98.1, 98.0 (C1), 82.9, 82.8 (C3), 73.6, 73.5 (C4), 63.9, 63.4 (C5), 38.0, 37.9 (C2), 21.9 ppm (OAc).

1-Benzyl-4-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (43a)



$C_{17}H_{21}N_3O_6$

M = 363 g/mol

Le 1-benzyl-4-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(4a)** (5.4 g, 12.1 mmol) a été mis en solution dans le méthanol (432 mL) et l'eau (108 mL) puis de la Dowex® 50wx8 (42 g) a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant 36h à 60°C avant d'être filtré en rinçant avec du méthanol puis évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec dépôt solide en éluant avec de l'acétate d'éthyle pour donner le 1-benzyl-4-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(43a)** (3.9 g, 89%) sous forme d'une poudre jaune. Les caractéristiques physicochimiques de **(43a)** sont en accord avec celles de la littérature.[138]

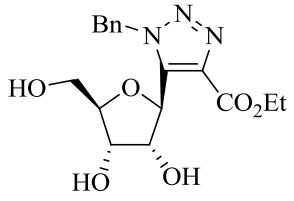
RMN ^{1}H (MeOD) δ 7.31-7.24 (m, 5H, Ph), 5.91 (s, 2H, C<u>H$_2$</u>Ph), 5.36 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H1'), 4.36 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.31 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H2'), 4.23 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H3'), 3.99 (dd, *J* = 4.6 Hz, 8.7 Hz, 1H, H4'), 3.82 (dd, *J* = 3.2 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5'a), 3.66 (dd, *J* = 4.6 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5'b), 1.32 ppm (t, J = 6.8 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$).

RMN ^{13}C (MeOD) δ 158.3 (-<u>C</u>O$_2$Et), 149.5 (-<u>C</u>C1 triazole), 135.9 (C$_{quat}$ Ph), 128.5, 128.0, 127.4 (Ph), 125.7 (-<u>C</u>CO$_2$Et triazole), 84.8 (C4'), 76.8 (C1'), 75.8 (C2'), 71.1 (C3'), 62.1 (C5'), 62.0 ($-CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 53.6 (-<u>C</u>H$_2$Ph), 13.0 ppm ($-CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

T° fusion : 96°C.

HPLC : t_R = 2.249 min.

1-Benzyl-5-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (43b)



$C_{17}H_{21}N_3O_6$

M = 363 g/mol

Le 1-benzyl-5-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle **(4b)** (500 mg, 1.12 mmol) a été mis en solution dans le méthanol (40 mL) et l'eau (10 mL) puis de la Dowex® 50wx8 (5 g) a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant deux semaines à 60°C avant d'être filtré en rinçant avec du méthanol puis évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec dépôt solide en éluant avec de l'acétate d'éthyle pour donner le 1-benzyl-5-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle **(43b)** (249 mg, 61%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^{1}H (MeOD) δ 7.35-7.26 (m, 3H, Ph), 7.23-7.19 (m, 2H, Ph), 5.93 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H1'), 4.38 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.07-3.99 (m, 2H, H2' et H3'), 3.90 (dd, *J* = 4.1 Hz, 6.9 Hz, 1H, H4'), 3.77 (dd, *J* = 2.7 Hz, 11.9 Hz, 1H, H5'a), 3.71 (dd, *J* = 4.1 Hz, 11.9 Hz, 1H, H5'b), 1.38 ppm (t, J = 6.9 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$).

RMN ^{13}C (MeOD) δ 161.1 (-$\underline{C}O_2$Et), 138.8 (-$\underline{C}$C1 triazole), 137.2 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 135.7 (C_{quat} Ph), 128.5, 127.9, 127.0 (Ph), 86.7 (C4'), 75.0 (C2'), 74.8 (C1'), 70.7 (C3'), 61.5 (C5'), 61.2 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 52.7 (-$\underline{C}H_2$Ph), 13.2 ppm (-$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

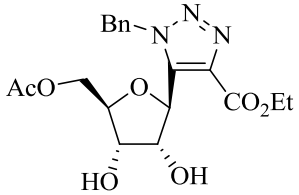
HPLC : t_R = 2.011 min.

HRMS calculée pour $C_{17}H_{22}N_3O_6$: 364.1509. Mesurée : 364.1513.

$[\alpha]_D^{25}$ = +20 (c = 1.1, MeOH).

IR : 3357, 2360, 2342, 1653, 1457, 1210, 1048 cm^{-1}.

1-Benzyl-5-(5'-*O*-acétyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (44b)



$C_{19}H_{23}N_3O_7$

M = 405 g/mol

Le 1-benzyl-4,5-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate d'éthyle **(4a/b)** (1.8 g, 4.04 mmol) a été mis en solution dans le méthanol (144 mL) et l'eau (36 mL) puis de la Dowex® 50wx8 (18 g) a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant 24h à 60°C avant d'être filtré en rinçant avec du méthanol puis évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec dépôt solide en éluant

avec de l'acétate d'éthyle pour donner le 1-benzyl-5-(5'-acétyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle **(44b)** (127 mg, 8%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.28-7.25 (m, 3H, Ph), 7.08-7.05 (m, 2H, Ph), 5.81 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$Ph), 5.71 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$Ph), 5.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H1), 4.39 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 4.25-4.23 (m, 2H, H5 et H5'), 4.05-4.01 (m, 1H, H4), 3.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H2), 3.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H3), 2.00 (s, 3H, -OCOC$\underline{H}_3$), 1.35 ppm (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 171.0 (-O$\underline{C}OCH_3$), 162.7 (-$\underline{C}O_2$Et), 138.8 (-$\underline{C}$C1 triazole), 137.2 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 135.6 (C_{quat} Ph), 129.2, 128.7, 127.1 (Ph), 83.0 (C4), 78.0 (C1), 75.1 (C2), 71.1 (C3), 64.1 (C5), 62.4 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 54.0 (-$\underline{C}H_2$Ph), 21.0 (-OCO$\underline{C}H_3$), 14.4 ppm (-$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

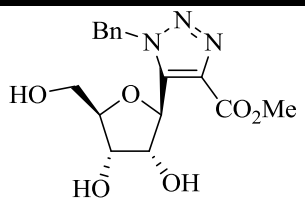
HRMS calculée pour $C_{19}H_{23}N_3O_7$: 405.1536. Mesurée : 405.1521.

HPLC : t_R = 3.274 min.

$[\alpha]_D^{24}$ = -14.2 (c = 2.69, MeOH).

IR : 3332 (νOH), 2943 (νCH), 2832 (νCH), 1659 (νC=O), 1449, 1022 cm^{-1}.

1-Benzyl-5-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate de méthyle (45b)



$C_{16}H_{19}N_3O_6$

M = 349 g/mol

Le 1-benzyl-4,5-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate d'éthyle **(4a/b)** (1 g, 2.25 mmol) a été mis en solution dans le méthanol (80 mL) et l'eau (20 mL) puis de la Dowex® 50wx8 (10 g) a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant 18h à 60°C avant d'être filtré en rinçant avec du méthanol. Du méthanolate de sodium (100 mg) a été ajouté au filtrat puis le mélange a été agité toute la nuit à température ambiante avant d'être évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec dépôt solide [en éluant avec cyclohexane/acétate d'éthyle (1:9) jusqu'à acétate d'éthyle/méthanol (9:1)] pour donner le 1-benzyl-5-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate de méthyle **(45b)** (360 mg, 46%) sous forme d'une poudre jaune.

RMN ^{1}H (MeOD) δ 7.33-7.20 (m, 5H, Ph), 5.92 (q, *J* = 16 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.84 (q, *J* = 16 Hz, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H1'), 4.07-3.99 (m, 2H, H2' et H3'), 3.93-3.88 (m, 1H, H4'), 3.91 (s, 3H, -$CO_2\underline{CH_3}$), 3.77 (dd, *J* = 2.7 Hz, 11.9 Hz, 1H, H5'a), 3.71 ppm (dd, *J* = 4.1 Hz, 11.9 Hz, 1H, H5'b).

RMN ^{13}C (MeOD) δ 161.3 (-$\underline{C}O_2$Me), 138.8 (-$\underline{C}$C1 triazole), 137.0 (-$\underline{C}CO_2$Me triazole), 135.6 (C_{quat} Ph), 128.5, 127.9, 127.0 (Ph), 86.7 (C4'), 75.0 (C2'), 74.7 (C1'), 70.7 (C3'), 61.4 (C5'), 52.6 (-$\underline{C}H_2$Ph), 51.3 ppm (-$CO_2\underline{C}H_3$).

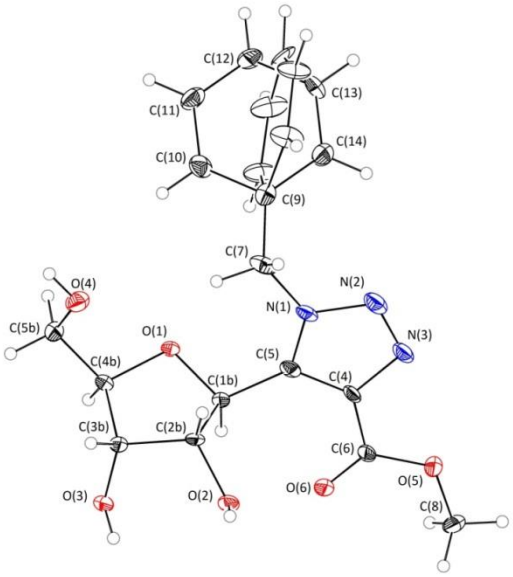
HRMS calculée pour $C_{16}H_{19}N_3O_6$: 349.1274. Mesurée : 349.1266.

LCMS : t_R = 1.53 min, masse calculée pour $C_{16}H_{20}N_3O_6$ de 350.1352, mesurée à 350.21.

T° fusion : 168-170°C.

$[\alpha]_D^{25}$ = +1.2 (c = 1.19, MeOH).

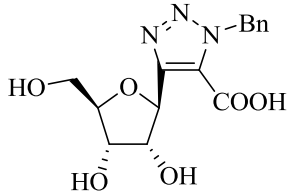
IR : 3430 (νOH), 2950 (νCH), 1723 (νC=O), 1455, 1216, 1048, 729 cm^{-1}.



Compound	**45b**	**Compound**	**45b**
Formula	C_{16} H_{19} N_3 O_6	**β, °**	90
M_r	349.34	**γ, °**	90
Crystal size, mm^3	0.14 x 0.03 x 0.01	**Cell volume, Å^3**	1584.7(5)

Crystal system	orthorhombic	**Z ; Z'**	4 ; 1
Space group	*P 2₁ 2₁ 2₁*	**T, K**	100(1)
a, Å	4.9742(10)	**F_{000}**	806
b, Å	17.253(3)	**μ, mm^{-1}**	0.113
c, Å	18.466(4	**θ range, °**	1.62 – 30.61
α, °	90	**Reflection collected**	13 076
Reflections unique	4 217	**Parameters**	264
R_{int}	0.1013	**wR_2 (all data)**	0.1530
GOF	0.985	**R value (I>2σ(I))**	0.0670
Refl. obs. (I>2σ(I))	2 072	**Largest diff. peak and hole (e-.$Å^{-3}$)**	-0.337 ; 0.235

Acide 1-benzyl-4-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylique (46)



$C_{15}H_{17}N_3O_6$

M = 335 g/mol

Le 1-benzyl-4,5-(5'-*O*-acétyl-2',3'-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate d'éthyle **(4a/b)** (4.3 g, 9.66 mmol) a été mis en solution dans le méthanol (322 mL) et l'eau (108 mL) puis de la Dowex® 50wx8 (43 g) a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant 24h à 60°C puis du méthanolate de sodium a été ajouté et la solution a été agitée à nouveau pendant 24h avant d'être filtrée en rinçant avec du méthanol puis évaporée sous vide. L'évaporat a été mis en solution dans du méthanol et du méthanolate de sodium a été ajouté puis le mélange a été agité 1h à température ambiante avant d'être évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec dépôt solide [en éluant avec de l'acétate d'éthyle pur jusqu'à acétate d'éthyle/méthanol (8:2) puis méthanol pur] pour donner l'acide 1-benzyl-4-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylique **(46)** (1.7 g, 53%) sous forme d'une poudre blanche.

RMN ^{1}H (D_2O) δ 7.39-7.31 (m, 3H, Ph), 7.11-7.08 (m, 2H, Ph), 5.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H1), 4.31 (dd, *J* = 5.0 Hz, 7.8 Hz, 1H, H2), 4.01-3.94 (m, 2H, H3 et H4), 3.74 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H5), 3.66 ppm (dd, *J* = 3.7 Hz, 11.9 Hz, 1H, H5').

RMN ^{13}C (D_2O) δ 167.8 (-$\underline{C}$OOH), 143.5 (-$\underline{C}$C1 triazole), 135.5 (C_{quat} Ph), 134.8 (-$\underline{C}$COOH triazole), 129.1, 128.3, 126.6 (Ph), 85.7 (C4), 74.5 (C1), 74.3 (C2), 70.6 (C3), 61.6 (C5), 52.8 ppm (-$\underline{C}H_2$Ph).

HRMS calculée pour $C_{15}H_{17}N_3O_6$: 335.1117. Mesurée :

LCMS : t_R = 1.42 min, masse calculée pour $C_{15}H_{18}N_3O_6$ de 336.1196, mesurée à 336.24.

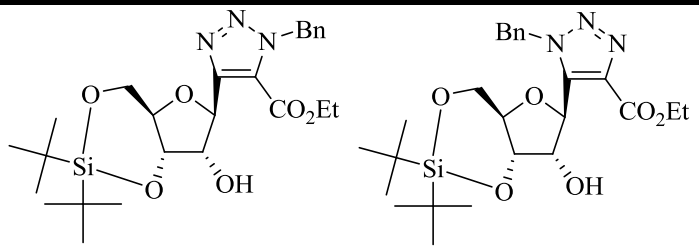
HPLC : t_R = 1.11 min.

$[\alpha]_D^{25}$ = +118 (c = 0.425, MeOH).

T° fusion : 290°C.

IR : 3325, 2358, 2343, 1602, 1305, 1084 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(3',5'-*O*-ditertbutylsilanediyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (47a)
1-Benzyl-5-(3',5'-*O*-ditertbutylsilanediyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (47b)
(47a/47b : 56/44)



$C_{25}H_{37}N_3O_6Si$
M = 503 g/mol

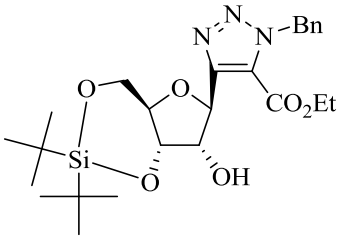
Le 1-benzyl-4,5-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate d'éthyle **(43a/b)** (170 mg, 0.47 mmol) et la 2,6-Lutidine (0.14 mL, 1.17 mmol, 2.5 eq) ont été mis en solution dans le diméthylformamide anhydre (0.33 mL) sous argon à -20°C puis le di-tert-butylsilyl bis(trifluorométhanesulfonate) (0.3 mL, 0.94 mmol, 2 eq) a été ajouté goutte à goutte. Le mélange a été agité pendant 30 minutes à -20°C puis 1h à 0°C avant d'être agité à température ambiante pendant 48h. De la 2,6-lutidine (0.14 mL, 1.17 mmol, 2.5 eq) et du di-tert-butylsilyl

bis(trifluorométhanesulfonate) (0.3 mL, 0.94 mmol, 2 eq) ont été ajoutés puis le mélange a été agité pendant 48h à température ambiante avant d'être extrait à l'éther diéthylique. La phase organique a été lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec dépôt solide en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (1:9) pour donner le 1-benzyl-4-(3',5'-*O*-ditertbutylsilanediyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(47a)** et le 1-benzyl-5-(3',5'-*O*-ditertbutylsilanediyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle **(47b)** dans des proportions respectives de 56% et 44% (40 mg, 17%) sous forme d'une huile.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.33-7.16 (m, 5H, Ph), 5.97 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph **47b**), 5.85 (s, 2H, C$\underline{H_2}$Ph **47a**), 5.69 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph **47b**), 5.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H1' **47b**), 5.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H1' **47a**), 4.44-4.39 (m, 3H, H3' et -$CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.33 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, -$CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.31-4.27 (m, 1H, H2'), 4.13-4.06 (m, 2H, H4' et H5'a), 4.02-3.96 (m, 5H, H3', H4', H5'a, H5'b et H5'b), 1.42 (t, J = 7.3 Hz, 3H, -$CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H, -$CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.01-0.96 ppm (m, 18H, -$C(CH_3)_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 162.9 (-$\underline{C}O_2$Et **47b**), 158.5 (-$\underline{C}O_2$Et **47a**), 149.7 (-$\underline{C}$C1 triazole **47a**), 139.0 (-$\underline{C}$C1 triazole **47b**), 136.8 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole **47b**), 135.5, 134.8 (C_{quat} Ph), 128.8-127.3 (Ph), 125.5 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole **47a**), 85.9, 85.2 (C4'), 77.5 (C1' **47b**), 76.7 (C1' **47a**), 76.1, 75.5 (C3'), 71.6, 70.6 (C2'), 64.1, 63.3 (C5'), 62.5, 62.3 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 54.3 (-$\underline{C}H_2$Ph **47a**), 54.0 (-$\underline{C}H_2$Ph **47b**), 27.9-27.5 (-$C(\underline{C}H_3)_3$), 20.7, 20.6, 20.5, 19.3 (-$\underline{C}(CH_3)_3$), 14.3, 14.1 ppm (-$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

1-Benzyl-4-(3',5'-*O*-ditertbutylsilanediyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (47a)



$C_{25}H_{37}N_3O_6Si$

M = 503 g/mol

Le 1-benzyl-4-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(43a)** (100 mg, 0.28 mmol) et la 2,6-lutidine (80 µL, 0.69 mmol, 2.5 eq) ont été mis en solution dans le diméthylformamide anhydre (0.2 mL) sous argon à -20°C puis le di-tert-butylsilyl

bis(trifluorométhanesulfonate) (90 µL, 0.55 mmol, 2 eq) a été ajouté goutte à goutte. Le mélange a été agité pendant 30 minutes à -20°C puis deux heures à 0°C avant d'être extrait à l'éther diéthylique. La phase organique a été lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec dépôt solide en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (1:9) pour donner le 1-benzyl-4-(3',5'-*O*-ditertbutylsilylanediyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(47a)** (64 mg, 47%) sous forme d'une huile.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.25-7.18 (m, 5H, Ph), 5.80 (s, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.43 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, H1'), 4.54 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H3'), 4.37-4.25 (m, 4H, H2', H5'a et -$CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.05-3.92 (m, 2H, H4' et H5'b), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H, -$CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.06-0.92 ppm (m, 18H, -$C(CH_3)_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 158.4 (-$\underline{C}O_2$Et), 148.7 (-$\underline{C}$C1 triazole), 134.9 (C_{quat} Ph), 128.8, 128.5, 128.1 (Ph), 125.0 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 79.4 (C1'), 77.9 (C2'), 75.0 (C4'), 74.3 (C3'), 68.1 (C5'), 62.3 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 54.0 (-$\underline{C}H_2$Ph), 27.9-27.2 (-$C(\underline{C}H_3)_3$), 22.7 (-$\underline{C}(CH_3)_3$), 20.5 (-$\underline{C}(CH_3)_3$), 14.1 ppm (-$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

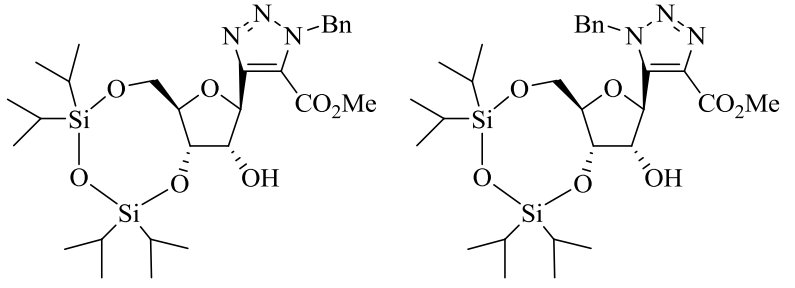
HRMS calculée pour $C_{25}H_{37}N_3O_6Si$: 503.2452. Mesurée : 503.2469.

$[\alpha]_D^{25}$ = -6.3 (c = 1.5, $CHCl_3$).

IR : 3432 (νOH), 2933 (νCH), 1730 (νC=O), 1474 (νC=C), 1126, 1060, 827 cm^{-1}.

1-Benzyl-4,5-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate de méthyle (48a/b)

48a/48b : 41:59



$C_{28}H_{45}N_3O_7Si_2$

M = 592 g/mol

Le 1-benzyl-4,5-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate de méthyle **(45a/b)** (200 mg, 0.57 mmol) a été mis en solution dans la pyridine anhydre (5.2 mL) sous argon puis le 1,3-dichloro-1,1,3,3-tétraisopropyldisiloxane (0.2 mL, 0.63 mmol, 1.1 eq) a été ajouté. Le mélange

a été agité pendant 24h à température ambiante avant d'être évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec dépôt solide en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (0:1 jusqu'à 3:7) pour donner le 1-benzyl-4-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate de méthyle **(48a)** et le 1-benzyl-5-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate de méthyle **(48b)** dans des proportions respectives de 41% et 59% (65 mg, 19%).

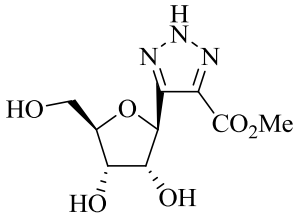
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.39-7.12 (m, 5H, Ph), 5.90-5.77 (m, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.57 (s, 1H, H1'), 4.71 (s, 1H, H3'), 4.56-4.45 (m, 1H, H2'), 4.16-4.05 (m, 1H, H4'), 3.96 (d, *J* = 11 Hz, 1H, H5'a), 3.95 (s, 3H, -$CO_2\underline{Me}$), 3.90 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H5'b), 1.11-0.90 ppm (m, 16H, -CH(CH_3)$_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 162.4, 162.0 (-$\underline{C}O_2$Me), 139.2, 138.8, 136.8, 134.1, 133.7 (C_{quat}), 129.3-127.0 (Ph), 88.5, 87.3 (C4'), 78.1, 71.9 (C2'), 74.4 (C1'), 74.4, 72.9 (C3'), 52.9, 52.7 (C5', -$CO_2\underline{C}H_3$ et -$\underline{C}H_2$Ph), 17.9-17.1 (-CH($\underline{C}H_3$)$_2$), 14.3-12.6 ppm (-$\underline{C}$H(CH_3)$_2$).

HRMS calculée pour $C_{28}H_{45}N_3O_7Si_2$: 591.2796. Mesurée : 591.2784.

IR : 3397 (νOH), 2944 (νCH), 2867 (νCH), 1729 (νC=O), 1464, 1247, 1055, 886 cm^{-1}.

5-β-D-ribofuranosyl-1,2,3-triazole-4-carboxylate de méthyle (49)



$C_9H_{13}N_3O_6$

M = 259 g/mol

Le 1-benzyl-4,5-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4,5-carboxylate de méthyle **(45a/b)** (200 mg, 0.57 mmol) a été mis en solution dans de l'éthanol (50 mL) et le chlorure de palladium (80 mg, 0.68 mmol, 1.2 eq) a ensuite été rajouté. La réaction a été placée dans un autoclave sous 4 bars d`hydrogène pendant 24 heures. La réaction a ensuite été filtrée sur Celite® et rincée avec du méthanol. Le filtrat a été évaporé à sec sous pression réduite pour donner le 5-β-D-ribofuranosyl-1,2,3-triazole-4-carboxylate de méthyle **(49)** (148 mg, quantitatif).

RMN ^{1}H (MeOD) δ 5.41 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H1'), 4.16-4.11 (m, 2H, H2' et H3'), 4.01-3.97 (m, 1H, H4'), 3.92 (s, 3H, -$CO_2\underline{Me}$), 3.89 (dd, *J* = 2.7 Hz, 11.9 Hz, 1H, H5'a), 3.75 ppm (dd, *J* = 3.7 Hz, 11.9 Hz, 1H, H5'b).

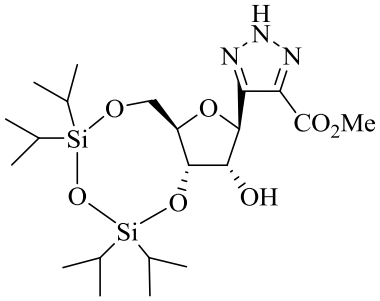
RMN ^{13}C (MeOD) δ 161.4 (-<u>C</u>O$_2$Me), 144.5 (-<u>C</u>C1 triazole), 128.3 (-<u>C</u>CO$_2$Me triazole), 84.2 (C4'), 76.8 (C1'), 76.2 (C2'), 70.3 (C3'), 61.1 ppm (C5').

HRMS calculée pour $C_9H_{14}N_3O_6$: 260.0883. Mesurée : 260.0875.

$[\alpha]_D^{25}$ = +15.5 (c = 0.74, MeOH).

IR : 3400 (νOH, νNH), 2940 (νCH), 1745 (νC=O), 1320, 1240, 1085, 1040 cm^{-1}.

5-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate de méthyle (50)



$C_{21}H_{39}N_3O_7Si_2$

M = 501 g/mol

Le 5-β-D-ribofuranosyl-1,2,3-triazole-4-carboxylate de méthyle **(49)** (200 mg, 0.77 mmol) a été mis en solution dans la pyridine anhydre (5 mL) sous argon puis le 1,3-dichloro-1,1,3,3-tétraisopropyldisiloxane (0.30 mL, 0.96 mmol, 1.25 eq) a été ajouté. Le mélange a été agité pendant 18h à température ambiante. De l'eau glacée a été ajoutée (20 mL) et la solution a été agitée pendant 15 minutes avant d'être extraite au chloroforme. La phase organique a été lavée à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec dépôt solide en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (0:100 jusqu'à 20:80) pour donner le 5-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate de méthyle **(50)** (97 mg, 25%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 5.42 (s, 1H, H1'), 4.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H2'), 4.30 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H5'a), 4.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H4'), 4.14 (dd, *J* = 2.8 Hz, 9.6 Hz, 1H, H3'), 4.01 (dd, *J* = 1.8 Hz, 13.3 Hz, 1H, H5'b), 3.98 (s, 3H, -CO$_2$<u>Me</u>), 1.13-0.85 ppm (m, 16H, -CH(CH$_3$)$_2$).

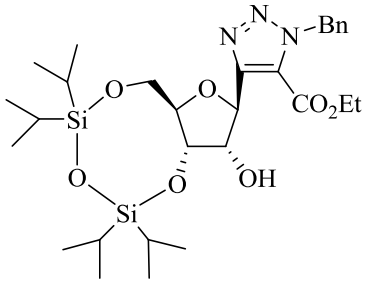
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 162.9 (-<u>C</u>O$_2$Me), 144.1 (-<u>C</u>C1 triazole), 128.4 (-<u>C</u>CO$_2$Me triazole), 80.1 (C4'), 78.7 (C1'), 76.9 (C2'), 69.8 (C3'), 60.7 (C5'), 52.9 (-CO$_2$<u>C</u>H$_3$), 17.7-16.7 (-CH(<u>C</u>H$_3$)$_2$), 13.5-12.6 ppm (-<u>C</u>H(CH$_3$)$_2$ + -CO$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_3$).

HRMS calculée pour $C_{21}H_{40}N_3O_7Si_2$: 502.2405. Mesurée : 502.2412.

$[\alpha]_D^{25}$ = +38.5 (c = 2, $CHCl_3$).

IR : 2945, 2868, 1718, 1465, 1041, 885 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (51a)



$C_{29}H_{47}N_3O_7Si_2$

M = 606 g/mol

Le 1-benzyl-4-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(43a)** (2.45 g, 6.75 mmol) a été mis en solution dans la pyridine anhydre (90 mL) sous argon puis le 1,3-dichloro-1,1,3,3-tétraisopropyldisiloxane (3.16 mL, 10.1 mmol, 1.5 eq) a été ajouté. Le mélange a été agité pendant deux jours à température ambiante avant d'être évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec dépôt solide en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (5:95 jusqu'à 20:80) pour donner le 1-benzyl-4-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(51a)** (3.22 g, 79%) sous forme d'une poudre blanche.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7.26-7.19 (m, 5H, Ph), 5.80 (s, 2H, C<u>H</u>$_2$Ph), 5.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H1'), 4.70 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H3'), 4.49-4.46 (m, 1H, H2'), 4.28 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 3.98-3.87 (m, 3H, H4', H5'a et H5'b), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.05-0.95 ppm (m, 16H, -$CH(CH_3)_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 158.5 (-<u>C</u>O_2Et), 148.9 (-<u>C</u>C1 triazole), 135.0 (C_{quat} Ph), 128.8, 128.4, 128.1 (Ph), 125.4 (-<u>C</u>CO_2Et triazole), 82.6 (C4'), 77.3 (C1'), 75.3 (C2'), 73.9 (C3'), 63.5 (C5'), 62.2 ($-CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 53.9 (-<u>C</u>$H_2$Ph), 17.6-17.1 (-$CH(\underline{C}H_3)_2$), 14.1-12.7 ppm (-<u>C</u>$H(CH_3)_2$ + $-CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

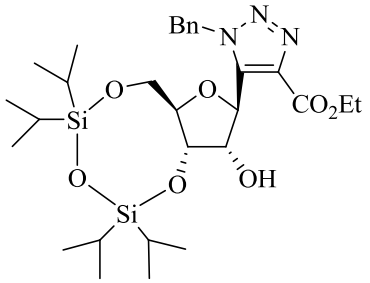
HRMS calculée pour $C_{29}H_{47}N_3O_7Si_2$: 605.2953. Mesurée : 605.2941.

T° fusion : 78-82°C.

$[\alpha]_D^{24}$ = -44.9 (c = 2.5, MeOH).

IR : 2945, 2867, 1728, 1464, 1036, 885 cm^{-1}.

1-Benzyl-5-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (51b)



$C_{29}H_{47}N_3O_7Si_2$

M = 606 g/mol

Le 1-benzyl-5-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle **(43b)** (446 mg, 1.23 mmol) a été mis en solution dans la pyridine anhydre (12 mL) sous argon puis le 1,3-dichloro-1,1,3,3-tetraisopropyldisiloxane (0.6 mL, 1.84 mmol, 1.5 eq) a été ajouté. Le mélange a été agité pendant 24h à température ambiante avant d'être évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec dépôt solide en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (1:9) pour donner le 1-benzyl-4-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(51b)** (177 mg, 24%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7.30-7.26 (m, 3H, Ph), 7.15-7.12 (m, 2H, Ph), 5.93 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$Ph), 5.67 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, C$\underline{H}_2$Ph), 5.49 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H1'), 4.42 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 4.18 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H3'), 4.04-4.02 (m, 2H, H5'a et H5'b), 3.99-3.95 (m, 1H, H2'), 3.93-3.89 (m, 1H, H4'), 1.41 (t, J = 6.8 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.09-0.96 ppm (m, 16H, -$CH(CH_3)_2$).

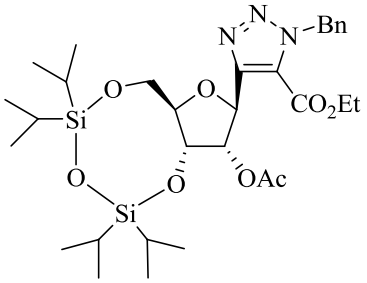
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 161.5 (-$\underline{C}O_2$Et), 138.9 (-$\underline{C}$C1 triazole), 137.0 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 135.7 (C_{quat} Ph), 128.9, 128.3, 127.0 (Ph), 82.9 (C4'), 78.9 (C1'), 75.6 (C2'), 71.3 (C3'), 61.6 (C5'), 61.5 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 53.7 (-$\underline{C}H_2$Ph), 17.6-17.0 (-$CH(\underline{C}H_3)_2$), 14.4-12.6 ppm (-$\underline{C}H(CH_3)_2$ + -$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

HRMS calculée pour $C_{29}H_{48}N_3O_7Si_2$: 606.3031. Mesurée : 606.3036.

$[\alpha]_D^{25}$ = +0.3 (c = 2.01, $CHCl_3$).

IR : 3447, 2944, 2867, 2360, 2342, 1724, 1559, 1247, 1041 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(2'-*O*-acétyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (52)



$C_{31}H_{49}N_3O_8Si_2$

M = 648 g/mol

Le 1-benzyl-4-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(51a)** (15 mg, 0.025 mmol) a été mis en solution dans la pyridine (1.5 mL) puis l'anhydride acétique (1.5 mL) a été ajouté. Le mélange a été agité pendant 4h à température ambiante avant d'être évaporé sous vide pour donner le 1-benzyl-4-(2'-*O*-acétyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(52)** (16 mg, quantitatif).

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7.32-7.26 (m, 5H, Ph), 5.85 (s, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H2'), 5.46 (s, 1H, H1'), 4.90 (dd, *J* = 5.5 Hz, 8.2 Hz, 1H, H3'), 4.33 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.09-3.95 (m, 3H, H4', H5'a et H5'b), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.10-0.98 ppm (m, 16H, -$CH(CH_3)_2$).

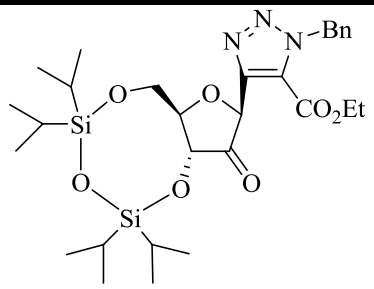
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 170.0 (C=O acétate), 158.3 (-$\underline{C}O_2$Et), 148.9 (-$\underline{C}$C1 triazole), 134.9 (C_{quat} Ph), 128.8, 128.4, 128.1 (Ph), 125.0 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 81.8 (C4'), 77.3 (C2'), 75.4 (C1'), 72.1 (C3'), 62.2 (C5'), 62.1 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 54.0 (-$\underline{C}H_2$Ph), 17.5-17.0 (-$CH(\underline{C}H_3)_2$), 14.1-12.7 ppm (-$\underline{C}H(CH_3)_2$ + -$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

HRMS calculée pour $C_{31}H_{49}N_3O_8Si_2$: 647.3058. Mesurée : 647.3065.

$[\alpha]_D^{25}$ = +6.0 (c = 1, $CHCl_3$).

IR : 2945, 2867, 1734, 1464, 1369, 1232, 1040, 886 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-érythropentofuran-2-ulosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (53a)



$C_{29}H_{45}N_3O_7Si_2$

M = 604 g/mol

Le 1-benzyl-4-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(51a)** (2.95 g, 4.88 mmol) a été mis en solution dans le dichlorométhane anhydre (90 mL) sous argon puis le périodinane de Dess Martin (3.06 g, 9.77 mmol, 2 eq) a été ajouté. Le mélange a été agité pendant une nuit à température ambiante avant d'être filtré sur un mélange de silice et de sulfate de sodium (1:1) en rinçant à l'éther. Le filtrat a été lavé avec une solution saturée de thiosulfate de sodium, une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique a été séchée par du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (5:95 jusqu'à 10:90) pour donner le 1-benzyl-4-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-érythropentofuran-2-ulosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(53a)** (2.56 g, 87%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.32-7.23 (m, 5H, Ph), 5.78 (s, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.38 (s, 1H, H1'), 4.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H3'), 4.33 (dq, *J* = 1.8 Hz, 7.3 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.18 (dd, *J* = 3.6 Hz, 13.3 Hz, 1H, H5'a), 4.12 (dd, *J* = 2.8 Hz, 12.8 Hz, 1H, H5'b), 4.01 (dt, *J* = 3.2 Hz, 9.6 Hz, 1H, H4'), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.15-1.03 ppm (m, 16H, -$CH(CH_3)_2$).

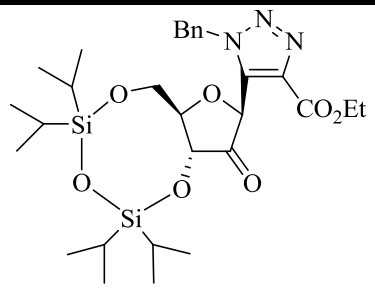
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 209.2 (C2'), 157.8 (-$\underline{C}O_2$Et), 146.2 (-$\underline{C}$C1 triazole), 134.7 (C_{quat} Ph), 128.9, 128.5, 128.0 (Ph), 126.5 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 80.5 (C4'), 74.2, 74.1 (C1' + C3'), 62.6 (C5'), 62.1 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 54.5 (-$\underline{C}H_2$Ph), 19.8 (CH_3), 17.7-17.2 (-$CH(\underline{C}H_3)_2$), 14.3-12.8 ppm (-$\underline{C}H(CH_3)_2$ + -$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

HRMS calculée pour $C_{29}H_{45}N_3O_7Si_2$: 603.2796. Mesurée : 603.2782.

$[\alpha]_D^{24}$ = -27.0 (c = 1.87, MeOH).

IR : 2946, 2869, 2362, 2341, 1781, 1729, 1465, 1096, 1035, 886 cm^{-1}.

1-Benzyl-5-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-érythropentofuran-2'-ulosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle (53b)



$C_{29}H_{45}N_3O_7Si_2$

M = 604 g/mol

Le 1-benzyl-5-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle **(51b)** (5 g, 8.25 mmol) a été mis en solution dans le dichlorométhane anhydre (149 mL) sous argon puis le périodinane de Dess Martin (5.2 g, 16.5 mmol, 2 eq) a été ajouté. Le mélange a été agité pendant trois jours à température ambiante avant d'être filtré sur un mélange de silice et de sulfate de sodium (1:1) en rinçant à l'éther. Le filtrat a été lavé avec une solution saturée de thiosulfate de sodium, une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique a été séchée par du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (1:9) pour donner le 1-benzyl-5-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-érythropentofuran-2-ulosyl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle **(53b)** (2.17 g, 44%) sous forme d'une huile jaune.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.22-6.97 (m, 5H, Ph), 5.67 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.61 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.34 (s, 1H, H1'), 4.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H3'), 4.31 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.06-4.01 (m, 2H, H5'a et H5'b), 3.86-3.84 (m, 1H, H4'), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.03-0.94 ppm (m, 16H, -CH(CH_3)$_2$).

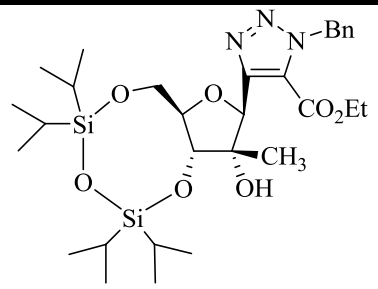
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 206.5 (C2'), 160.9 (-$\underline{C}O_2$Et), 138.3 (-$\underline{C}$C1 triazole), 134.7 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 134.3 (C_{quat} Ph), 129.1, 128.6, 126.6 (Ph), 81.3 (C4'), 73.5 (C3'), 72.4 (C1'), 62.1 (C5'), 61.7 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 53.0 (-$\underline{C}H_2$Ph), 17.3-16.8 (-CH($\underline{C}H_3$)$_2$), 14.3-12.8 ppm (-$\underline{C}$H(CH_3)$_2$ + -$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

HRMS calculée pour $C_{29}H_{46}N_3O_7Si_2$: 604.2874. Mesurée : 604.2875.

$[\alpha]_D^{25}$ = -6.7 (c = 0.99, $CHCl_3$).

IR : 2944, 2867, 2360, 2341, 1723, 1498, 1247, 1042 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(2'-*C*-méthyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (54)



$C_{30}H_{49}N_3O_7Si_2$

M = 620 g/mol

Le 1-benzyl-4-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-érythropentofuran-2-ulosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(53a)** (200 mg, 0.33 mmol) a été mis en solution dans le dichlorométhane anhydre (10 mL) sous argon puis du bromure de méthylmagnésium à 3M dans l'éther (0.33 mL, 1.0 mmol, 3 eq) a été ajouté goutte à goutte. Le mélange a été agité pendant une heure puis une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium a été ajoutée et la solution a été extraite au dichlorométhane. La phase organique a été séchée par du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (5:95 jusqu'à 10:90) pour donner le 1-benzyl-4-(2'-*C*-méthyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(54)** (38 mg, 19%) sous forme d'une huile.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.33-7.22 (m, 5H, Ph), 5.87 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.53 (s, 1H, H1'), 4.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H3'), 4.34 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.24-4.17 (m, 1H, H5'a), 4.09-4.04 (m, 2H, H4' et H5'b), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.24-1.01 (m, 16H, -$CH(CH_3)_2$), 1.00 ppm (s, 3H, CH_3).

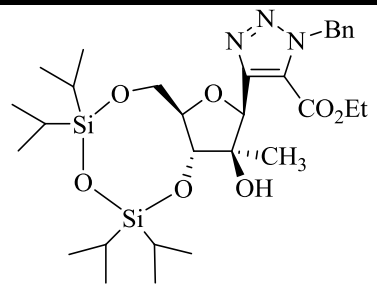
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 158.4 (-$\underline{C}O_2$Et), 149.3 (-$\underline{C}$C1 triazole), 134.9 (C_{quat} Ph), 128.8, 128.4, 127.8 (Ph), 125.2 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 82.6 (C4'), 80.2 (C2'), 79.2 (C1'), 79.0 (C3'), 64.3 (C5'), 62.2 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 53.9 (-$\underline{C}H_2$Ph), 22.2 (CH_3), 17.8-17.2 (-$CH(\underline{C}H_3)_2$), 14.1-12.8 ppm (-$\underline{C}H(CH_3)_2$ + -$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

HRMS calculée pour $C_{30}H_{49}N_3O_7Si_2$: 619.3109. Mesurée : 619.3087.

$[\alpha]_D^{25}$ = -30 (c = 1.4, $CHCl_3$).

IR : 3734, 2926, 2868, 2360, 2342, 1728, 1465, 1257, 1036 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(2'-*C*-méthyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-arabinofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (55)



$C_{30}H_{49}N_3O_7Si_2$

M = 620 g/mol

Le 1-benzyl-4-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-érythropentofuran-2-ulosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(53a)** (323 mg, 0.54 mmol) a été mis en solution dans le dichlorométhane anhydre (15 mL) à 0°C sous argon puis du triméthylaluminium à 2.4M dans l'hexane (0.67 mL, 1.6 mmol, 3 eq) a été ajouté goutte à goutte. Le mélange a été agité pendant une heure à température ambiante puis une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium a été ajoutée et la solution a été extraite au dichlorométhane. La phase organique a été séchée par du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (5:95) pour donner le 1-benzyl-4-(2'-*C*-méthyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-arabinofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(55)** (183 mg, 55%) sous forme d'une huile.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.31-7.27 (m, 5H, Ph), 5.84 (s, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.08 (s, 1H, H1'), 4.34 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H3'), 4.11-4.08 (m, 1H, H5'a), 3.95-3.92 (m, 2H, H4' et H5'b), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.28 (s, 3H, CH_3), 1.11-1.01 ppm (m, 16H, -$CH(CH_3)_2$).

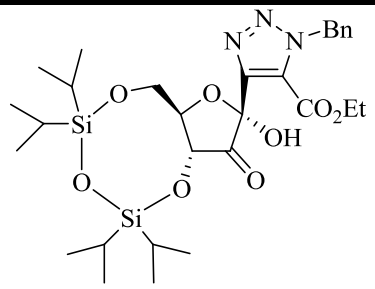
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 158.3 (-$\underline{C}O_2$Et), 146.7 (-$\underline{C}$C1 triazole), 134.7 (C_{quat} Ph), 128.9, 128.6, 128.1 (Ph), 127.0 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 87.2 (C4'), 81.5, 81.6 (C2' + C3'), 76.8 (C1'), 60.6 (C5'), 57.8 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 49.6 (-$\underline{C}H_2$Ph), 19.8 (CH_3), 17.9-17.3 (-$CH(\underline{C}H_3)_2$), 14.1-12.9 ppm (-$\underline{C}H(CH_3)_2$ + -$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

HRMS calculée pour $C_{30}H_{49}N_3O_7Si_2$: 619.3109. Mesurée : 619.3115.

$[\alpha]_D^{25}$ = -33.5 (c = 1.97, $CHCl_3$).

IR : 3443, 2944, 2868, 2360, 2344, 1730, 1465, 1255, 1105, 1038 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-1'-hydroxy-β-D-érythropentofuran-2'-ulosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (56)



$C_{29}H_{45}N_3O_8Si_2$

M = 620 g/mol

Le 1-benzyl-4-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-érythropentofuran-2-ulosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(53a)** (200 mg, 0.33 mmol) a été mis en solution dans l'éther anhydre (4 mL) sous argon à -78°C puis du méthyllithium (0.50 mL, 0.66 mmol, 2 eq) a été ajouté goutte à goutte. Le mélange a été agité pendant 2h à -78°C sous argon puis du chlorure d'ammonium 1M (1 mL) a été ajouté pour arrêter la réaction. De l'éther (5 mL) et de l'eau (1 mL) ont été ajoutés puis la phase organique a été lavée avec de l'eau, séchée par du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (15:85) pour donner le 1-benzyl-4-(3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-1'-hydroxy-β-D-érythropentofuran-2-ulosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(56)** (28 mg, 14%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.32-7.28 (m, 3H, Ph), 7.15-7.11 (m, 2H, Ph), 5.82 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, C$\underline{H}_2$Ph), 5.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H3'), 4.38-4.29 (m, 3H, H4' et $CO_2C\underline{H}_2CH_3$), 4.12-4.10 (m, 2H, H5'a et H5'b), 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H}_3$), 1.16-1.01 ppm (m, 16H, -CH(CH_3)$_2$).

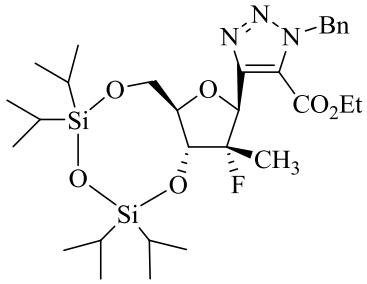
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 205.0 (C2'), 158.6 (-$\underline{C}O_2$Et), 150.0 (-$\underline{C}$C1 triazole), 134.4 (C_{quat} Ph), 128.9, 128.5, 127.1 (Ph), 125.2 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 94.8 (C1'), 78.4 (C4'), 73.0 (C3'), 63.4 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 61.2 (C5'), 54.9 (-$\underline{C}H_2$Ph), 17.9-16.8 (-CH($\underline{C}H_3$)$_2$), 14.1-12.5 ppm (-$\underline{C}$H(CH_3)$_2$ + -$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

HRMS calculée pour $C_{29}H_{45}N_3O_8Si_2$: 619.2745. Mesurée : 619.2720.

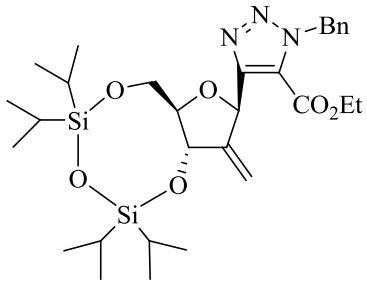
$[\alpha]_D^{25}$ = -122 (c = 0.5, $CHCl_3$).

IR : 3685, 2928, 2868, 2363, 1730, 1465, 1031 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (57)
1-Benzyl-4-(2'-désoxy-2'-méthylène-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (58)
57/58 : (6:4)



$C_{30}H_{48}FN_3O_6Si_2$
M = 622 g/mol



$C_{30}H_{47}N_3O_6Si_2$
M = 602 g/mol

Le 1-benzyl-4-(2'-*C*-méthyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(55)** (300 mg, 0.48 mmol) a été mis en solution dans le dichlorométhane anhydre (10 mL) à -20°C sous argon puis de la pyridine (0.24 mL, 3 mmol, 6 eq) a été ajoutée. Du trifluorure de diéthylaminosulfure (0.68 mL, 5.2 mmol, 10 eq) a ensuite été ajouté goutte à goutte. Le mélange a été agité pendant une heure à -20°C puis une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium a été ajoutée et la solution a été extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique a été séchée par du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (1:99 jusqu'à 5:95) pour donner 118 mg du mélange 6:4 de 1-benzyl-4-(2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(57)** (24%) et de 1-benzyl-4-(2'-désoxy-2'-méthylène-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(58)** (16%) sous forme d'une huile (R_f = 0.36 en éluant avec un mélange de Cyclohexane/Acétate d'éthyle 85:15).

1-Benzyl-4-(2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (**57**) :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.28-7.15 (m, 5H, Ph), 5.79 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.62 (d, *J* = 25 Hz, 1H, H1'), 4.61 (dd, *J* = 10 Hz, 25 Hz, 1H, H3'), 4.28 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.05-3.96 (m, 3H, H4', H5'a et H5'b), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.25 (d, *J* = 5 Hz, 3H, CH_3), 1.11-0.99 ppm (m, 16H, -$CH(CH_3)_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 158.4 (-$\underline{C}O_2$Et), 148.5 (d, *J* = 15 Hz, -$\underline{C}$C1 triazole), 135.0 (C_{quat} Ph), 128.8-127.8 (Ph), 125.6 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 101.8 (d, *J* = 184 Hz, C2'), 80.7 (C4'), 78.2 (d, *J* = 30 Hz, C1'), 75.4 (d, *J* = 16 Hz, C3'), 62.3 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 61.8 (C5'), 53.9 (-$\underline{C}H_2$Ph), 18.1 (d, *J* = 27 Hz, CH_3), 17.8-17.1 (-$CH(\underline{C}H_3)_2$), 14.0 (-$CO_2CH_2\underline{C}H_3$), 13.7-12.7 ppm (-$\underline{C}H(CH_3)_2$).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) -156.3 ppm (m).

HRMS calculée pour $C_{30}H_{49}FN_3O_6Si_2$: 622.3144. Mesurée : 622.3115.

1-Benzyl-4-(2'-désoxy-2'-méthylène-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (**58**):

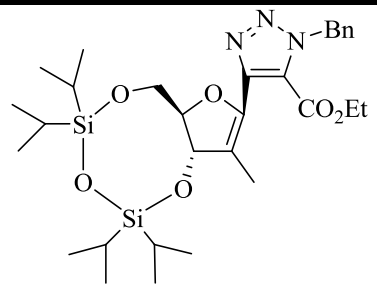
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.28-7.15 (m, 5H, Ph), 5.97 (s, 1H, H1'), 5.79 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.21 (s, 1H, H méthylènique), 5.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H3'), 4.94 (s, 1H, H méthylènique), 4.28 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.14 (dd, *J* = 3.7 Hz, 11.9 Hz, 1H, H5'a), 4.05-3.96 (m, 1H, H5'b), 3.72-3.66 (m, 1H, H4'), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.11-0.99 ppm (m, 16H, -$CH(CH_3)_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 158.5 (-$\underline{C}O_2$Et), 151.2, 151.1 (-$\underline{C}$C1 triazole + C2'), 135.1 (C_{quat} Ph), 128.8-127.8 (Ph), 124.9 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 107.1 (C méthylènique), 83.8 (C4'), 74.3 (C3'), 73.0 (C1'), 63.2 (C5'), 62.1 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 53.9 (-$\underline{C}H_2$Ph), 17.8-17.1 (-$CH(\underline{C}H_3)_2$), 14.1 (-$CO_2CH_2\underline{C}H_3$), 13.7-12.7 ppm (-$\underline{C}H(CH_3)_2$).

HRMS calculée pour $C_{30}H_{48}N_3O_6Si_2$: 602.3082. Mesurée : 602.3092.

IR : 2944, 2867, 1727, 1464, 1146, 1035, 885 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(2'-méthyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuran-1-énosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (59)



$C_{30}H_{47}N_3O_6Si_2$

M = 602 g/mol

Le 1-benzyl-4-(2'-*C*-méthyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(55)** (300 mg, 0.48 mmol) a été mis en solution dans le dichlorométhane anhydre (10 mL) à -20°C sous argon puis de la pyridine (0.24 mL, 3 mmol, 6 eq) a été ajoutée. Du trifluorure de diéthylaminosulfure (0.68 mL, 5.2 mmol, 10 eq) a ensuite été ajouté goutte à goutte. Le mélange a été agité pendant une heure à -20°C puis une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium a été ajoutée et la solution a été extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique a été séchée par du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (1:99 jusqu'à 5:95) pour donner le 1-benzyl-4-(2'-méthyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuran-1-énosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(59)** (R_f = 0.51 en éluant avec Cyclohexane/Acétate d'éthyle 85:15, 57 mg, 20%) sous forme d'une huile.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.32-7.26 (m, 5H, Ph), 5.85 (s, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.18 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H3'), 4.43 (ddd, *J* = 4.5 Hz, 5.5 Hz, 11 Hz, 1H, H4'), 4.26 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.34 (dd, *J* = 4.5 Hz, 11 Hz, 1H, H5'a), 3.76 (dd, *J* = 11 Hz, 11 Hz, 1H, H5'b), 1.74 (s, 3H, CH_3), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.11-1.00 ppm (m, 16H, -$CH(CH_3)_2$).

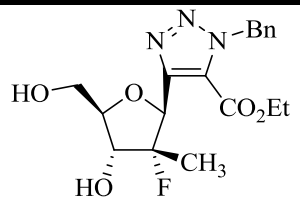
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 158.8 (-$\underline{C}O_2$Et), 141.5 (C1'), 141.2 (-$\underline{C}$C1 triazole), 134.8 (C_{quat} Ph), 128.9, 128.5, 128.1 (Ph), 126.4 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 113.5 (C2'), 87.4 (C4'), 81.9 (C3'), 64.6 (C5'), 62.1 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 53.8 (-$\underline{C}H_2$Ph), 17.7-16.9 (-$CH(\underline{C}H_3)_2$), 14.0 (-$CO_2CH_2\underline{C}H_3$), 13.7-12.5 (-$\underline{C}H(CH_3)_2$), 9.8 ppm (CH_3).

HRMS calculée pour $C_{30}H_{47}N_3O_6Si_2$: 601.3003. Mesurée : 601.3007.

$[\alpha]_D^{25}$ = -8.9 (c = 0.45, $CHCl_3$).

IR : 2927, 2867, 2359, 2342, 1729, 1465, 1258, 1097 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (61)



$C_{18}H_{22}FN_3O_5$

M = 379 g/mol

Le mélange de 1-benzyl-4-(2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(57)** et de 1-benzyl-4-(2'-désoxy-2'-méthylène-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(58)** (326 mg, 0.54 mmol) a été mis en solution dans le THF anhydre (4 mL) sous argon puis de l'acide acétique glacial (72 µL, 1.26 mmol, 2.4 eq) a été ajouté. Du fluorure de tétrabutylammonium (1.6 mL, 1.63 mmol, 3.1 eq) a ensuite été ajouté. Le mélange a été agité pendant 15 minutes à température ambiante avant d'être évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6 jusqu'à 6:4) pour donner le 1-benzyl-4-(2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(61)** (R_f = 0.41 en éluant avec Cyclohexane/Acétate d'éthyle 4:6, 125 mg, quantitatif) sous forme d'une huile.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.33-7.22 (m, 5H, Ph), 5.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.73 (d, *J* = 22 Hz, 1H, H1'), 5.73 (dd, *J* = 8.7 Hz, 23.8 Hz, 1H, H3'), 4.42-4.34 (m, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.13 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H5'a), 4.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H4'), 3.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H5'b), 1.36 (dt, *J* = 1.8 Hz, 7.3 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$), 1.16 ppm (d, *J* = 22 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 157.9 (-$\underline{C}O_2$Et), 149.7 (d, *J* = 16.2 Hz, -$\underline{C}$C1 triazole), 134.6 (C_{quat} Ph), 128.9, 128.7, 127.9 (Ph), 124.8 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 102.7 (d, *J* = 179 Hz, C2'), 82.8 (C4'), 78.7 (d, *J* = 30 Hz, C1'), 72.5 (d, *J* = 18 Hz, C3'), 62.6 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 61.2 (C5'), 54.2 (-$\underline{C}H_2$Ph), 17.3 (d, *J* = 26 Hz, CH_3), 14.1 ppm (-$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

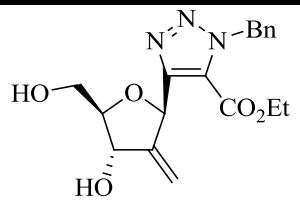
RMN ^{19}F ($CDCl_3$) -161.5 ppm (m).

HRMS calculée pour $C_{18}H_{23}FN_3O_5$: 380.1622. Mesurée : 380.1627.

$[\alpha]_D^{25}$ = +15 (c = 1, MeOH).

IR : 3385, 2939, 1728, 1497, 1324, 1107, 1010, 855 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(2'-désoxy-2'-méthylène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle (62)



$C_{18}H_{21}N_3O_5$

M = 359 g/mol

Le mélange de 1-benzyl-4-(2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(57)** et de 1-benzyl-4-(2'-désoxy-2'-méthylène-3',5'-*O*-(tétraisopropyldisiloxane-1,3-diyl)-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(58)** (326 mg, 0.54 mmol) a été mis en solution dans le THF anhydre (4 mL) sous argon puis de l'acide acétique glacial (72 µL, 1.26 mmol, 2.4 eq) a été ajouté. Du fluorure de tétrabutylammonium (1.6 mL, 1.63 mmol, 3.1 eq) a ensuite été ajouté. Le mélange a été agité pendant 15 minutes à température ambiante avant d'être évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6 jusqu'à 6:4) pour donner le 1-benzyl-4-(2'-désoxy-2'-méthylène-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(62)** (R_f = 0.24 en éluant avec un mélange de Cyclohexane/Acétate d'éthyle 4:6, 79 mg, quantitatif) sous forme d'une huile.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.31-7.25 (m, 5H, Ph), 6.15 (s, 1H, H1'), 5.86 (s, 2H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.31 (s, 1H, H méthylènique), 5.05 (s, 1H, H méthylènique), 5.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H3'), 4.37 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, $CO_2C\underline{H_2}CH_3$), 4.06 (dd, *J* = 2.3 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5'a), 4.01-3.99 (m, 1H, H4'), 3.84 (dd, *J* = 2.7 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5'b), 1.34 ppm (t, J = 7.3 Hz, 3H, $CO_2CH_2C\underline{H_3}$).

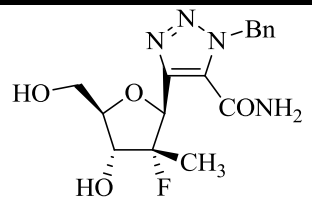
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 158.3 (-$\underline{C}O_2$Et), 152.4 (-$\underline{C}$C1 triazole), 151.9 (C2'), 134.8 (C_{quat} Ph), 128.9, 128.6, 128.0 (Ph), 124.2 (-$\underline{C}CO_2$Et triazole), 109.3 (C méthylènique), 85.7 (C4'), 73.8 (C1'), 71.5 (C3'), 62.4 (-$CO_2\underline{C}H_2CH_3$), 62.3 (C5'), 54.2 (-$\underline{C}H_2$Ph), 14.2 ppm (-$CO_2CH_2\underline{C}H_3$).

HRMS calculée pour $C_{18}H_{22}N_3O_5$: 360.1559. Mesurée : 360.1565.

$[\alpha]_D^{25}$ = +26.9 (c = 0.93, MeOH).

IR : 3373, 2926, 2365, 2344, 1727, 1497, 1261, 1105 cm^{-1}.

1-Benzyl-4-(2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxamide (63)



$C_{16}H_{19}FN_4O_4$

M = 350 g/mol

Le 1-benzyl-4-(2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylate d'éthyle **(61)** (110 mg, 0.29 mmol) a été dissous dans du méthanol anhydre (4 mL). La solution a alors été mise à buller sous ammoniac gazeux pendant 2 heures à 0°C. La réaction a été agitée à température ambiante sous agitation pendant 12h avant d'être évaporée sous vide pour donner le 1-benzyl-4-(2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxamide **(63)** (90 mg, 89%) sous forme d'une poudre blanche.

RMN ^{1}H (MeOD) δ 7.25-7.18 (m, 5H, Ph), 5.85 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.73 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, C$\underline{H_2}$Ph), 5.42 (d, *J* = 24.8 Hz, 1H, H1'), 4.14 (dd, *J* = 8.7 Hz, 18.8 Hz, 1H, H3'), 3.97-3.93 (m, 1H, H4'), 3.90 (dd, *J* = 2.8 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5'a), 3.72 (dd, *J* = 5.0 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5'b), 1.18 ppm (d, *J* = 22.5 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (MeOD) δ 160.8 (-$\underline{C}ONH_2$), 143.7 (d, *J* = 11.4 Hz, -$\underline{C}$C1 triazole), 135.3 (C_{quat} Ph), 130.4 (-$\underline{C}CONH_2$ triazole), 128.6, 128.2, 127.7 (Ph), 100.8 (d, *J* = 190 Hz, C2'), 82.2 (C4'), 79.7 (d, *J* = 39 Hz, C1'), 73.9 (d, *J* = 23 Hz, C3'), 61.3 (C5'), 53.0 (-$\underline{C}H_2$Ph), 17.2 ppm (d, *J* = 26 Hz, $\underline{C}H_3$).

RMN ^{19}F (MeOD) -158.2 ppm (m).

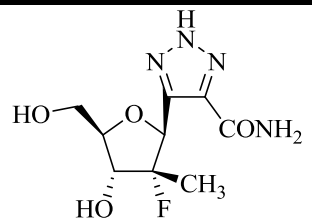
HRMS calculée pour $C_{16}H_{19}FN_4O_4$: 350.1390. Mesurée :

$[\alpha]_D^{25}$ = -18.6 (c = 0.85, MeOH).

T° fusion : 176 °C.

IR : 3397, 3304, 2944, 2883, 1668, 1598, 1458, 1218, 1126, 1048 cm^{-1}.

2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-5-β-D-ribofuranosyl-1,2,3-triazole-4-carboxamide (64)



$C_9H_{13}FN_4O_4$

M = 260 g/mol

Le 1-benzyl-4-(2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxamide **(63)** (90 mg, 0.26 mmol) a été mis en solution dans de l'éthanol (5 mL) et le chlorure de palladium (9.1 mg, 0.051 mmol, 0.2 eq) a été ensuite rajouté. La réaction a été placée dans un autoclave sous 4 bars d`hydrogène pendant 24 heures. La réaction a été ensuite filtrée sur Celite® et rincée avec du méthanol. Le filtrat a été évaporé à sec sous pression réduite et le brut a été purifié sur colonne de silice [AcOEt puis gradient jusqu'à AcOEt/MeOH (5:5)] pour donner le 2'-désoxy-2'-fluoro-2'-méthyl-5-β-D-ribofuranosyl-1,2,3-triazole-4-carboxamide **(64)** (30 mg, 45%) sous forme d'une poudre blanche.

RMN ^{1}H (MeOD) δ 5.80 (d, *J* = 22 Hz, 1H, H1'), 4.06-3.98 (m, 3H, H3', H4' et H5'a), 3.84 (dd, *J* = 2.8 Hz, 11.9 Hz, 1H, H5'b), 1.13 ppm (d, *J* = 24.8 Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (MeOD) δ 163.8 (-$\underline{C}ONH_2$), 137.9 (-$\underline{C}$C1 triazole, -$\underline{C}CONH_2$ triazole), 101.2 (d, *J* = 174 Hz, C2'), 81.5 (C4'), 78.5 (d, *J* = 39 Hz, C1'), 72.6 (d, *J* = 23 Hz, C3'), 60.6 (C5'), 16.3 ppm (d, *J* = 26 Hz, $\underline{C}H_3$).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) -160.8 ppm (m).

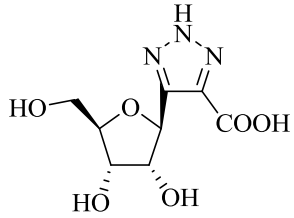
HRMS calculée pour $C_9H_{13}FN_4O_4$: 260.0921. Mesurée :

$[\alpha]_D^{25}$ = +18.5 (c = 0.67, MeOH).

T° fusion : 52°C.

IR : 3357, 2361, 2341, 1635, 1455, 1072, 1021 cm^{-1}.

Acide 5-β-D-ribofuranosyl-1,2,3-triazole-4-carboxylique (67)



$C_8H_{11}N_3O_6$

M = 245 g/mol

L'acide 1-benzyl-4-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylique **(46)** (200 mg, 0.60 mmol) a été mis en solution dans l'éthanol (9 mL) puis du chlorure de palladium (21 mg, 0.12 mmol, 0.2 eq) a été ajouté. La réaction a été placée dans un autoclave sous 4 bars d`hydrogène pendant 72 heures. La réaction a ensuite été filtrée sur Celite® et rincée avec du méthanol. Le filtrat a été évaporé sous vide et le brut a été purifié par cristallisation dans un mélange méthanol/acétate d'éthyle pour donner l'acide 4-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,3-triazole-5-carboxylique **(67)** (45 mg, 31%) sous forme d'une poudre blanche.

RMN ^{1}H (D_2O) δ 5.47 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H1'), 4.32 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, H2'), 4.20 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H3'), 4.11 (m, 1H, H4'), 3.94 (d, *J* = 11 Hz, 1H, H5'a), 3.81 ppm (dd, *J* = 4.1 Hz, 12.4 Hz, 1H, H5'b).

RMN ^{13}C (D_2O) δ 164.4 (-COOH), 145.4 (-CC1 triazole), 136.3 (-CCOOH triazole), 85.2 (C4'), 77.9 (C1'), 77.1 (C2'), 71.9 (C3'), 62.7 ppm (C5').

HRMS calculée pour $C_8H_{11}N_3O_6$: 245.0648. Mesurée :

LCMS : t_R = 0.30 min, masse calculée pour $C_8H_{11}N_3O_6$ de 246.0726, mesurée à 246.25.

$[\alpha]_D^{25}$ = +7.5 (c = 1.5, MeOH).

T° fusion > 400°C.

IR : 3401, 2942, 2359, 2339, 1719, 1457, 1251, 1031 cm^{-1}.

BIBLIOGRAPHIE

1. Witkowski, J. T.; Robins, R. K.; Sidwell, R. W.; Simon, L. N. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1150.

2. Sidwell, R. W.; Huffman, J. H.; Khare, G. P.; Allen, L. B.; Witkowski, J. T.; Robins, R. K. *Science* **1972**, *177*, 705.

3. Choo, Q. L.; Kuo, G.; Weiner, A. J.; Overby, L. R.; Bradley, D. W.; Houghton, M. *Science* **1989**, *244*, 359.

4. (a) Dusheiko, G.; Main, J.; Thomas, H.; Reichard, O.; Lee, C.; Dhillon, A.; Rassam, S. *J. Hepatol.* **1996**, *25*, 591. (b) Bodenheimer, H. C. Jr; Lindsay, K. L.; Davis, G. L.; Lewis, J. H.; Thung, S. N.; Seeff, L. B. *Hepatology* **1997**, *26*, 473.

5. (a) Fried, M. W.; Fong, T. L.; Swain, M. G.; Park, Y.; Beames, M. P.; Banks, S. M.; Hoofnagle, J. H.; Di Bisceglie, A. M. *J. Hepatol.* **1994**, *21*, 145. (b) Kakumu, S.; Yoshioka, K.; Wakita, T.; Ishikawa, T.; Takayanagi, M.; Higashi, Y. *Hepatology* **1993**, *18*, 258.

6. (a) Kamar, N.; Rostaing, L.; Abravanel, F.; Garrouste, C.; Lhomme, S.; Esposito, L.; Basse, G.; Cointault, O.; Ribes, D.; Nogier, M. B.; Alric, L.; Peron, J. M.; Izopet, J. *Gastroenterology* **2010**, *139*, 1612. (b) Gerolami, R.; Borentain, P.; Raissouni, F.; Motte, A.; Solas, C.; Colson, P. *J Clin Virol* **2011**, *52*, 60. (c) Debing, Y.; Emerson, S. U.; Wang, Y.; Pan, Q.; Balzarini, J.; Dallmeier, K.; Neyts, J. *Antimicrob Agents Chemother* **2014**, *58*, 267.

7. Borden, K. L.; Culjkovic-Kraljacic, B. *Leuk Lymphoma* **2010**, *51*, 1805.

8. Kokeny, S.; Papp, J.; Weber, G.; Vaszko, T.; Carmona-Saez, P.; Olah, E. *Anticancer Res* **2009**, *29*, 1971.

9. (a) Dixit, N. M.; Perelson, A. S. *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, *63*, 832. (b) Ibarra, K. D.; Pfeiffer, J. K. *J. Virol.* **2009** *83*, 4538. (c) Lau, J. Y. N.; Tam, R. C.; Liang, T. J.; Hong, Z. *Hepatology* **2002**, *35*, 1002.

10. Peavy, D. L.; Koff, W. C.; Hyman, D. S.; Knight, V. *Infect. Immunol.* **1980**, *29*, 583.

11. Tam, R. C.; Pai, B. P.; Bard, J.; Lim, C.; Averett, D. R.; Phan, U. T.; Milovanovic, T. *J. Hepatol.* **1999**, *30*, 376.

12. (a) Vo, N. V.; Young, K. C.; Lai, M. M. *Biochemistry* **2003**, *42*, 10462. (b) Maag, D.; Castro, C.; Hong, Z.; Cameron, C. E. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 46094. (c) Bougie, I.; Bisaillon, M. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 52471.

13. (a) Lowe, J. K.; Brox, I.; Henderson, J. F. *Cancer Res.* **1977**, *37*, 736. (b) Muller, W. E.; Maidhof, A.; Taschner, H.; Zahn, R. K. *Biochem. Pharmacol.* **1977**, *26*, 1071.

14. Willis, R. C.; Carson, D. A.; Seegmiller, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1978**, *75*, 3042.

15. Sintchak, M. D.; Nimmesgern, E. *Immunopharmacology* **2000**, *47*, 163.

16. Gish, R. G. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *57*, 8.

17. Benarroch, D.; Egloff, M.-P.; Mulard, L.; Guerreiro, C.; Romette, J.-L.; Canard, B. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 35638.

18. Crotty, S.; Cameron, C.; Andino, R. *J. Mol. Med.* **2002**, *80*, 86.

19. (a) Crotty, S.; Cameron, C. E.; Andino, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2001**, *98*, 6895. (b) Vignuzzi, M.; Stone, J. K.; Andino, R. *Virus Res.* **2005**, *107*, 173.

20. Goswami, B. B.; Borek, E.; Sharma, O. K.; Fujitaki, J.; Smith, R. A. *Biochem. Biophys. Res. Commun* **1979**, *89*, 830.

21. (a) Wu, J. Z.; Walker, H.; Lau, Y. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 426. (b) Lin, C-C; Yeh, L-T; Vitarella, D. *Antivir. Chem. Chemother.* **2003**, *14*, 145.

22. Wu, J. Z.; Larson, G.; Hong, Z. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2004**, *48*, 4006.

23. Wu, J. Z.; Lin, C.; Hong, Z. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *52*, 543.

27. (a) Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 445. (b) Kirsi, J. J.; North, J. A.; McKernan, P. A.; Murray, B. K.; Canonico, P. G.; Huggins, J. W.; Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, *24*, 353.

28. (a) Robins, R. K.; Srivastava, P. C.; Narayanan, V. L.; Plowman, J.; Paull, K. D. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 107. (b) Weber, G.; Prajda, N.; Abonyi, M.; Look, K. Y.; Tricot, G. *Anticancer Res.* **1996**, *16*, 3313. (c) Huggins, J. W. ; Robins, R. K. ; Canonico, P. G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1984**, *26*, 476.

29. Ramasamy, K. S.; Tam, R. C.; Bard, J.; Averett, D. R. *J. Med. Chem*. **2000**, *43*, 1019.

30. Tam, R. C.; Ramasamy, K.; Bard, J.; Pai, B.; Lim, C.; Averett, D. R. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2000**, *44*, 1276.

31. Huang, Y.; Ostrowitzki, S.; Hill, G.; Navarro, M.; Berger, N.; Kopeck, P.; Mau, C. I.; Alfredson, T.; Lal, R. *J. Clin. Pharmacol*. **2005**, *45*, 578.

32. Leroy, F.; Chaves, D.; Dukhan, D.; Storer, R.; Sommadossi, J.-P.; Loi, A. G.; Cadeddu, A.; Fanti, M.; Boscu, N.; Bassetti, F.; Liuzzi, M.; Gosselin, G. *Nucleic Acids Symp. Ser*. **2008**, *52*, 617.

33. (a) Joubert, N.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11744. (b) Pérez-Castro, I.; Caamaño, O.; Fernández, F. ; García, M. D. ; López, C.; De Clercq, E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3805.

34. (a) Chung, D. H.; Kumarapperuma, S. C.; Sun, Y.; Li, Q.; Chu, Y.-K.; Arterburn, J. B.; Parker, W. B.; Smith, J.; Spik, K.; Ramanathan, H. N.; Schmaljohn, C. S.; Jonsson, C. B. *Antiviral Res.* **2008**, *79*, 19. (b) Chittepu, P.; Sirivolu, V. R.; Seela, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8427.

35. Nishimura, N.; Banno, M.; Maki, A.; Nishiyama, Y.; Maeba, I. *Carbohydr. Res.* **1998**, *307*, 211.

36. Popsavin, M.; Torovic, L.; Spaic, S.; Stankov, S.; Kapor, A.; Tomic, Z.; Popsavin, V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 569.

37. Tabor, E.; Drucker, J. A.; Hoofnagle, J. H.; April, M.; Gerety, R. J.; Seeff, L. B.; Jackson, D. R.; Barker, L. F.; Pinedatamondong, G. *Lancet* **1978,** *1*, 463.

38. Hoofnagle, J. H.; Mullen, K. D.; Jones, D. B.; Rustgi, V.; Dibisceglie, A.; Peters, M.; Waggoner, J. G.; Park, Y.; Jones, E. A. *N. Engl. J. Med.* **1986,** *315*, 1575.

39. (a) Alter, H. J.; Purcell, R. H.; Shih, J. W.; Melpolder, J. C.; Houghton, M.; Choo, Q. L.; Kuo, G. *N. Engl. J. Med.* **1989,** *321*, 1494. (b) Kuo, G.; Choo, Q. L.; Alter, H. J.; Gitnick, G. L.; Redeker, A. G.; Purcell, R. H.; Miyamura, T.; Dienstag, J. L.; Alter, M. J.; Stevens, C. E.; Tegtmeier, G. E.; Bonino, F.; Colombo, M.; Lee, W. S.; Kuo, C.; Berger, K.; Shuster, J. R.; Overby, L. R.; Bradley, D. W.; Houghton, M. *Science* **1989,** *244*, 362.

40. Kim, J. L.; Morgenstern, K. A.; Lin, C.; Fox, T.; Dwyer, M. D.; Landro, J. A.; Chambers, S. P.; Markland, W.; Lepre, C. A.; Omalley, E. T.; Harbeson, S. L.; Rice, C. M.; Murcko, M. A.; Caron, P. R.; Thomson, J. A. *Cell* **1996,** *87*, 343.

41. Kolykhalov, A. A.; Agapov, E. V.; Blight, K. J.; Mihalik, K.; Feinstone, S. M.; Rice, C. M. *Science* **1997,** *277*, 570.

42. Lohmann, V.; Korner, F.; Koch, J. O.; Herian, U.; Theilmann, L.; Bartenschlager, R. *Science* **1999,** *285*, 110.

43. (a) Wakita, T.; Pietschmann, T.; Kato, T.; Date, T.; Miyamoto, M.; Zhao, Z.; Murthy, K.; Habermann, A.; Krausslich, H.-G.; Mizokami, M.; Bartenschlager, R.; Liang, T. J. *Nat. Med.* **2005,** *11*, 791. (b) Zhong, J.; Gastaminza, P.; Cheng, G.; Kapadia, S.; Kato, T.; Burton, D. R.; Wieland, S. F.; Uprichard, S. L.; Wakita, T.; Chisari, F. V. *Proc. Natl Acad. Sci. U S A.* **2005,** *102*, 9294. (c) Lindenbach, B. D.; Evans, M. J.; Syder, A. J.; Wolk, B.; Tellinghuisen, T. L.; Liu, C. C.; Maruyama, T.; Hynes, R. O.; Burton, D. R.; McKeating, J. A.; Rice, C. M. *Science* **2005,** *309*, 623.

44. Lamarre, D.; Anderson, P. C.; Bailey, M.; Beaulieu, P.; Bolger, G.; Bonneau, P.; Bos, M.; Cameron, D. R.; Cartier, M.; Cordingley, M. G.; Faucher, A. M.; Goudreau, N.; Kawai, S. H.; Kukolj, G.; Lagace, L.; LaPlante, S. R.; Narjes, H.; Poupart, M. A.; Rancourt, J.; Sentjens, R. E.; St George, R.; Simoneau, B.; Steinmann, G.; Thibeault, D.; Tsantrizos, Y. S.; Weldon, S. M.; Yong, C. L.; Llinas-Brunet, M. *Nature* **2003,** *426*, 186.

45. (a) Kim, A. I.; Saab, S. *Am. J. Med.* **2005**, *118*, 808. (b) Garfein, R. S.; Vlahov, D.; Galai, N. *Am. J. Public Health* **1996**, *86*, 655. (c) Murphy, E. L.; Bryzman, S. M.; Glynn, S. A. *Hepatology* **2000**, *31*, 756. (d) Alter, M. J. *J. Hepatol.* **1999**, *31*, 88.

46. (a) Hakahane, Y.; Kojima, M.; Sugai, Y. *Ann. Intern. Med.* **1994**, *120*, 748. (b) Conte, D.; Fraquelli, M.; Prati, D. *Hepatology* **2000**, *31*, 751. (c) Conry-Cantilana, C.; Vanraden, M.; Gibble, J. *N. Engl. J. Med.* **1996**, *334*, 1691.

47. Quer, J.; Buti, M.; Cubero, M.; Guardia, J.; Esteban, R.; Esteban, J. I. *Infect. Drug Resist.* **2010**, *3*, 133.

48. Quer, J.; Esteban, J. I. In *Viral Hepatitis*; 3rd ed. ed.; Thomas, H. C., Lemon, S., Zuckerman, A. J., Eds.; Blackwell Publishing: Oxford, UK, 2005, p 407.

49. *Gastroenterology* **2002**, *123*, 2082.

51. (a) Rakela, J.; Vargas, H. E. *Liver Transpl*. **2002**, *8*, S3. (b) Sangiovanni, A.; Prati, G. M.; Fasani, P.; Ronchi, G.; Romeo, R.; Manini, M. *Hepatology* **2006**, *43*, 1303.

54. (a) Kaito, M.; Watanabe, S. ; Tsukiyama-Kohara, K.; Yamaguchi, K.; Kobayashi, Y.; Konishi, M.; Yokoi, M.; Ishida, S.; Suzuki, S.; Kohara, M. *J. Gen. Virol.* **1994**, *75*, 1755. (b) Serafino, A.; Valli, M. B.; Alessandrini, A.; Ponzetto, A.; Carloni, G.; Bertolini, L. *Res. Virol.* **1997**, *148*, 153.

56. Goffard, A.; Dubuisson, J. *Biochimie* **2003**, *85*, 295.

58. Pisarev, A. V.; Shirokikh, N. E.; Hellen, C. U. *C. R. Biol.* **2005**, *328*, 589.

62. Isken, O.; Grassmann, C. W.; Sarisky, R. T.; Kann, M.; Zhang, S.; Grosse, F.; Kao, P. N.; Behrens, S. E. *EMBO J.* **2003**, *22*, 5655.

63. Barba, G.; Harper, F.; Harada, T.; Kohara, M.; Goulinet, S.; Matsuura, Y.; Eder, G.; Schaff, Z.; Chapman, M. J.; Miyamura, T.; Bréchot, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, *94*, 1200.

64. Fried, M. W.; Shiffman, M. L.; Reddy, K. R. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 975.

65. (a) Heathcote, E. J.; Shiffman, M. L.; Cooksley, W. G. *N. Engl. J. Med.* **2000**, *343*, 1673. (b) Lindsay, K. L.; Trepo, C.; Heintges, T. *Hepatology* **2001**, *34*, 395.

66. (a) Poynard, T.; Marcellin, P.; Lee, S. S. *Lancet.* **1998**, *352*, 1426. (b) McHutchison, J. G.; Gordon, S. C.; Schiff, E. R. *N. Engl. J. Med.* **1998**, *339*, 1485. (c) Poynard, T.; McHutchison, J.; Goodman, Z. *Hepatology* **2000**, *31*, 211. (d) Zeuzem, S.; Feinman, S. V.; Rasenack, J. *N. Engl. J. Med.* **2000**, *343*, 1666.

67. Firpi, R. J.; Nelson, D. R. *Arch. Med. Res.* **2007**, *38*, 678.

68. Manns, M. P.; McHutchison, J. G.; Gordon, S. C. *Lancet.* **2001**, *358*, 958.

69. Pawlostky, J. M. *Hepatology* **2006**, *43*, S207.

70. Rumi, M. G.; Aghemo, A.; Prati, G. M. *Gastroenterology* **2010**, *138*, 108.

71. McHutchison, J. G.; Lawitz, E. J.; Shiffman, M. L. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 580.

72. Pockros, P. J. *Ther. Adv. Gastroenterol.* **2010**, *3*, 191.

73. Sarrazin, C.; Zeuzem, S. *Gastroenterology* **2010**, *138*, 447.

74. McCown, M. F.; Rajyaguru, S.; Kular, S.; Cammack, N.; Nájera, I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 2129.

75. (a) Faucher, A.-M.; Bailey, M. D.; Beaulieu, P. L.; Brochu, C.; Duceppe, J.-S.; Ferland, J.-M.; Ghiro, E.; Gorys, V.; Halmos, T.; Kawai, S. H.; Poirier, M.; Simoneau, B.; Tsantrizos, Y. S.; Llinàs-Brunet, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2901. (b) Hinrichsen, H.; Benhamou, Y.; Wedemeyer, H.; Reiser, M.; Sentjens, R.E.; Calleja, J.L.; Forns, X.; Erhardt, A.; Crönlein, J.; Chaves, R. L.; Yong, C.-L.; Nehmiz, G.; Steinmann, G. G. *Gastroenterology* **2004**, *127*, 1347.

76. Steinkühler, C.; Biasiol, G.; Brunetti, M.; Urbani, A.; Koch, U.; Cortese, R.; Pessi, A.; De Francesco, R. *Biochemistry* **1998**, *37*, 8899.

77. Raney, K. D.; Sharma, S. D.; Moustafa, I. M.; Cameron, C. E. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 22725.

78. Venkatraman, S.; Bogen, S. L.; Arasappan, A.; Bennett, F.; Chen, K.; Jao, E.; Liu, Y.-T.; Lovey, R.; Hendrata, S.; Huang, Y.; Pan, W.; Parekh, T.; Pinto, P.; Popov, V.; Pike, R.; Ruan, S.; Santhanam, B.; Vibulbhan, B.; Wu, W.; Yang, W.; Kong, J.; Liang, X.; Wong, J.; Liu, R.; Butkiewicz, N.; Chase, R.; Hart, A.; Agrawal, S.; Ingravallo, P.; Pichardo, J.; Kong, R.; Baroudy, B.; Malcolm, B.; Guo, Z.; Prongay, A.; Madison, V.; Broske, L.; Cui, X.; Cheng, K.-C.; Hsieh, Y.; Brisson, J.-M.; Prelusky, D.; Korfmacher, W.; White, R.; Bogdanowich-Knipp, S.; Pavlovsky, A.; Bradley, P.; Saksena, A. K.; Ganguly, A.; Piwinski, J.; Girijavallabhan, V.; Njoroge, F. G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6074.

79. Njoroge, F. G.; Chen, K. X.; Shih, N.Y.; Piwinski, J. J. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 50.

80. Lin, C.; Kwong, A. D.; Perni, R. B. *Infect. Disord.: Drug Targets* **2006**, *6*, 3.

81. Kim, J. J.; Culley, C. M.; Mohammad, R. A. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **2012**, *69*, 19.

82. Ciesek, S.; von Hahn, T.; Manns, M. P. *Clin. Liver. Dis.* **2011**, *15*, 597.

83. Lin, T.; Lenz, O.; Fanning, G.; Verbinnen, T.; Delouvroy, F.; Scholliers, A.; Vermeiren, K.; Rosenquist, Å.; Edlund, M.; Samuelsson, B.; Vrang, L.; de Kock, H.; Wigerinck, P.; Raboisson, P.; Simmen, K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 1377.

84. Reesink, H. W.; Fanning, G. C.; Farha, K. A.; Weegink, C.; Van Vliet, A.; van 't Klooster, G.; Lenz, O.; Aharchi, F.; Mariën, K.; Van Remoortere, P.; de Kock, H.; Broeckaert, F.; Meyvisch, P.; Van Beirendonck, E.; Simmen, K.; Verloes, R. *Gastroenterology* **2010**, *138*, 913.

85. Cummings, M. D; Lindberg, J.; Lin, T.; de Kock, H.; Lenz, O.; Lilja, E.; Felländer, S.; Baraznenok, V.; Nyström, S.; Nilsson, M.; Vrang, L.; Edlund, M.; Rosenquist, Å.; Samuelsson, B.; Raboisson, P.; Simmen, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 1652.

86. (a) Jacobson, I.; Dore, G. J.; Foster, G. R.; Fried, M. W.; Radu, M.; Rafalskiy, V. V.; Moroz, L.; Craxì, A.; Peeters, M.; Lenz, O.; Ouwerkerk-Mahadevan, S.; Kalmeijer, R.; Beumont-Mauviel, M. *J. Hepatol.* **2013**, *58*

(Suppl. 1), S574. (b) Manns, M.; Marcellin, P.; Fred Poordad, F. P.; Stanislau Affonso de Araujo, E.; Buti, M.; Horsmans, Y.; Ewa Janczewska, E. J.; Villamil, F.; Peeters, M.; Lenz, O.; Ouwerkerk-Mahadevan, S.; Kalmeijer, R.; Beumont-Mauvie, M. *J. Hepatol.* **2013**, *58 (Suppl. 1)*, S568.

87. Huisman, M.; Snoeys, J.; Monbaliu, J. *AASLD* **2010**.

88. McPhee, F. *J. Hepatol.* **2010**, *52, Supplement 1*, S296.

89. Lok, A. S.; Gardiner, D. F.; Lawitz, E.; Martorell, C.; Everson, G. T.; Ghalib, R.; Reindollar, R.; Rustgi, V.; McPhee, F.; Wind-Rotolo, M.; Persson, A.; Zhu, K.; Dimitrova, D. I.; Eley, T.; Guo, T.; Grasela, D. M.; Pasquinelli, C. *New Eng. J. Med.* **2012**, *366*, 216.

90. (a) Sulkowski, M. S.; Asselah, T.; Lalezari, J.; Ferenci, P.; Fainboim, H.; Leggett, B.; Bessone, F.; Mauss, S.; Heo, J.; Datsenko, Y.; Stern, J. O.; Kukolj, G.; Scherer, J.; Nehmiz, G.; Steinmann, G. G.; Böcher, W. O. *Hepatology* **2013**, *57*, 2143. (b) Sulkowski, M. S.; Bourlière, M.; Bronowicki, J.-P.; Asselah, T.; Pawlotsky, J.-M.; Shafran, S. D.; Pol, S.; Mauss, S.; Larrey, D.; Datsenko, Y.; Stern, J. O.; Kukolj, G.; Scherer, J.; Nehmiz, G.; Steinmann, G. G.; Böcher, W. O. *Hepatology* **2013**, *57*, 2155.

91. (a) Sulkowski, M. S.; Ceasu, E.; Asselah, T.; Caruntu, F. A.; Lalezari, J.; Ferenci, P.; Streinu-Cercel, A.; Fainboim, H.; Tanno, H.; Preotescu, L.; Leggett, B.; Bessone, F.; Mauss, S.; Stern, J. O.; Häfner, C.; Datsenko, Y.; Nehmiz, G.; Böcher, W.; Steinmann, G. *J. Hepatol.* **2011**, *54, Supplement 1*, S27. (b) Sulkowski, M. S.; Bourliere, M.; Bronowicki, J. P.; Streinu-Cercel, A.; Preotescu, L.; Asselah, T.; Pawlotsky, J. M.; Shafran, S.; Pol, S.; Caruntu, F. A.; Mauss, S.; Larrey, D.; Häfner, C.; Datsenko, Y.; Stern, J. O.; Kubiak, R.; Böcher, W.; Steinmann, G. *J. Hepatol.* **2011**, *54, Supplement 1*, S30.

92. McCauley, J. A.; McIntyre, C. J.; Rudd, M. T.; Nguyen, K. T.; Romano, J. J.; Butcher, J. W.; Gilbert, K. F.; Bush, K. J.; Holloway, M. K.; Swestock, J.; Wan, B.-L.; Carroll, S. S.; DiMuzio, J. M.; Graham, D. J.; Ludmerer, S. W.; Mao, S.-S.; Stahlhut, M. W.; Fandozzi, C. M.; Trainor, N.; Olsen, D. B.; Vacca, J. P.; Liverton, N. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2443.

93. (a) Agarwal, A.; Zhang, B. ; Olek, E.; Robison, H.; Robarge, L.; Deshpande, M. *Antivir. Ther.* **2012**, *17*, 1533. (b) Fabrycki, J.; Zhao, Y.; Patel, D.; Yang, G.; Podos, S.; Yang, W.; Robison, H.; Robarge, L.; Kocinsky, H.; Olek, E.; Deshpande, M.; Huang, M. *J. Hepatol.* **2013**, *58, Supplement 1*, S488.

94. (a) Deutsch, M.; Papatheodoridis, G. V. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* **2010**, *11*, 951. (b) Marcellin, P.; Cooper, C.; Balart, L.; Larrey, D.; Box, T.; Yoshida, E.; Lawitz, E.; Buggisch, P.; Ferenci, P.; Weltman, M.; Labriola–Tompkins, E.; Le Pogam, S.; Nájera, I.; Thomas, D.; Hooper, G.; Shulman, N. S.; Zhang, Y.; Navarro, M. T.; Lim, C. Y.; Brunda, M.; Terrault, N. A.; Yetzer, E. S. *Gastroenterology* **2013**, *145*, 790. (c) Jiang, Y.; Andrews, S. W.; Condroski, K. R.; Buckman, B.; Serebryany, V.; Wenglowsky, S.; Kennedy, A. L.; Madduru, M. R.; Wang, B.; Lyon, M.; Doherty, G. A.; Woodard, B. T.; Lemieux, C.; Do, M. G.; Zhang, H.; Ballard, J.; Vigers, G.; Brandhuber, B. J.; Stengel, P.; Josey, J. A.; Beigelman, L.; Blatt, L.; Seiwert, S. D. *J. Med. Chem.* **2013**, *Article ASAP*.

95. Goelzer, P.; Morcos, P. N.; Tran, J. *AASLD* **2012**.

96. Shah, N.; Pierce, T.; Kowdley, K. V. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2013**, *22*, 1107.

97. (a) Huiling Yang, H.; Robinson, M.; Corsa, A. C.; Peng, B.; Cheng, G.; Tian, Y.; Wang, Y.; Pakdaman, R.; Shen, M.; Qi, X.; Chin Tay, H. M.; Krawczyk, S.; Sheng, X. C.; Kim, C. U.; Yang, C.; Delaney, W. E. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2014**, *58*, 647. (b) Sheng, X. C.; Appleby, T.; Butler, T.; Cai, R.; Chen, X.; Cho, A.; Clarke, M. O.; Cottell, J.; Delaney IV, W. E.; Doerffler, E.; Link, J.; Ji, M.; Pakdaman, R.; Pyun, H.-J.; Wu, X.; Xu, J.; Kim, C. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2012**, *22*, 2629.

98. Manns, M. P.; von Hahn, T. *Nature Rev*. **2013**, *12*, 595.

99. Summa, V.; Ludmerer, S. W.; McCauley, J. A.; Fandozzi, C.; Burlein, C.; Claudio, G.; Coleman, P. J.; DiMuzio, J. M.; Ferrara, M.; Di Filippo, M.; Gates, A. T.; Graham, D. J.; Harper, S.; Hazuda, D. J.; McHale, C.; Monteagudo, E.; Pucci, V.; Rowley, M.; Rudd, M. T.; Soriano, A. ; Stahlhut, M. W.; Vacca, J. P.; Olsen, D. B.; Liverton, N. J.; Carroll, S. S. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2012**, *56*, 4161.

100. Manns, M.; Vierling, J. M.; Bacon, B. R.; Marcellin, P.; Caro, L.; Gress, J.; Gilbert, C.; Cooreman, M. P.; Robertson, M.; Hwang, P.; Wahl, J.; Mobashery, N. *J. Hepatol.* **2013**, *58 (Suppl. 1)*, S30.

101. Pawlotsky, J. M.; Najera, I.; Jacobson, I *Antivir. Ther.* **2012**, *17*, 411.

102. (a) Maring, C.; Wagner, R.; Hutchinson, D.; Flentge, C.; Kati, W.; Koev, G.; Liu, Y.; Beno, D.; Shen, J.; Lau, Y. Y.; Gao, Y.; Fischer, J.; Vaidyanathan, S.; Lim, B. H.; Beyer, J.; Mondal, R.; Molla, A. *J. Hepatol.* **2009**, *50, Supplement 1*, S347. (b) Poordad, F.; Lawitz, E.; Kowdley, K. V.; Cohen, D. E.; Podsadecki, T.; Siggelkow, S.; Heckaman, M.; Larsen, L.; Menon, R.; Koev, G.; Tripathi, R.; Pilot-Matias, T.; Bernstein, B. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 45. (c) Pockros, P. J. *Clin. Liver Dis.* **2013**, *17*, 123.

103. Poordad, F.; Lawitz, E.; DeJesus, E.; Kowdley, K. V.; Gaultier, I.; Cohen, D. E.; Xie, W.; Larsen, L.; Pilot-Matias, T.; Koev, G.; Dumas, D.; Podsadecki, T.; Bernstein, B. *J. Hepatol.* **2012**, *56, Supplement 2*, S478.

104. (a) Larrey, D.; Lohse, A. W.; Trepo, C.; Bronowicki, J.-P.; Arastéh, K.; Bourlière, M.; Calleja, J. L.; Stern, J. O.; Nehmiz, G.; Abdallah, N.; Berger, K. L.; Marquis, M.; Steffgen, J.; Kukolj, G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 4727. (b) Zeuzem, S.; Soriano, V.; Asselah, T.; Bronowicki, J.-P.; Lohse, A. W.; Müllhaupt, B.; Schuchmann, M.; Bourlière, M.; Buti, M.; Roberts, S. K.; Gane, E. J.; Stern, J. O.; Vinisko, R.; Kukolj, G.; Gallivan, J.-P.; Böcher, W.-O.; Mensa, F. J. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *369*, 630.

105. Lalezari, J. P. ; Holland, L.; Glutzer, E.; Vig, P.; Elgadi, M.; Stern, J. O.; Colonno, R.; Halfon, S.; Ruby, E.; Huang, N.; Huang, Q.; Nash, E.; Brown, N. A. *Hepatology* **2013**, *58*, 1389A.

106. (a) Wagner, R.; Maring, C.; Donner, P.; Randolph, J.; Krueger, A.; Kati, W.; Koev, G.; Liu, Y.; Beno, D.; Shen, J.; Gao, Y.; Lau, Y. Y.; Fischer, J.; Vaidyanathan, S.; Beyer, J.; Lim, B. H.; Mondal, R.; Rockway, T.; Pratt, J.; Liu, D.; Tufano, M.; Molla, A. *J. Hepatol.* **2009**, *50*, S352. (b) Dumas, E.; Awni, W.; Cohen, D.; Bernstein, B.; Nada, A.; Chiu, Y. L.; Klein, C. *J. Hepatol.* **2010**, *52*, S291.

107. (a) Gentles, R. G.; Ding, M.; Bender, J. A.; Bergstrom, C. P.; Grant-Young, K.; Hewawasam, P.; Hudyma, T.; Martin, S.; Nickel, A.; Regueiro-Ren, A.; Tu, Y.; Yang, Z.; Yeung, K.-S.; Zheng, X.; Chao, S.; Sun, J.-H.; Beno, B. R.; Camac, D. M.; Chang, C.-H.; Gao, M.; Morin, P. E.; Sheriff, S.; Tredup, J.; Wan, J.; Witmer, M. R.; Xie, D.; Hanumegowda, U.; Knipe, J.; Mosure, K.; Santone, K. S.; Parker, D. D.; Zhuo, X.; Lemm, J.; Liu, M.; Pelosi, L.; Rigat, K.; Voss, S.; Wang, Y.; Wang, Y.-K.; Colonno, R. J.; Gao, M.; Roberts, S. B.; Gao, Q.; Ng, A.; Meanwell, N. A.; Kadow, J. F. *J. Med. Chem.* **2014**, *article ASAP*. (b) Tatum, H.; Thuluvath, P.; Lawitz, E.; Martorell, C. T.; Demicco, M.; Cohen, S.; Rustgi, V.; Ravendhran, N.; Ghalib, R.; Hanson, J.; Zamparo, J.; Yang, R.; Hughes, E.; Cooney, E. *J. Hepatol.* **2012**, *56*, S460.

108. Kapelusznik, L.; Heil, E. L.; Temesgen, Z.; Talwani, R. *Drugs Future* **2012**, *37*, 725.

109. (a) Lazerwith, S. E.; Lew, W.; Zhang, J.; Morganelli, P.; Liu, Q.; Canales, E.; Clarke, M. O.; Doerffler, E.; Byun, D.; Mertzman, M.; Ye, H.; Chong, L.; Xu, L.; Appleby, T.; Chen, X.; Fenaux, M.; Hashash, A.; Leavitt, S. A.; Mabery, E.; Matles, M.; Mwangi, J.W.; Tian, Y.; Lee, Y.-J.; Zhang, J.; Zhu, C.; Murray, B. P.; Watkins, W. J. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1893. (b) Fenaux, M.; Eng, S.; Leavitt, S. A.; Lee, Y.-J.; Mabery, E. M.; Tian, Y.; Byun, D.; Canales, E.; Clarke, M. O.; Doerffler, E.; Lazerwith, S. E.; Lew, W.; Liu, Q.; Mertzman, M.; Morganelli, P.; Xu, L.; Ye, H.; Zhang, J.; Matles, M.; Murray, B. P.; Mwangi, J.W.; Zhang, J.; Hashash, A.; Krawczyk, S. H.; Bidgood, A. M.; Appleby, T. C.; Watkins, W. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 804.

110. (a) Rodriguez-Torres, M.; Lawitz, E.; Conway, B.; Kaita, K.; Sheikh, A. M.; Ghalib, R.; Adrover, R.; Cooper, C.; Silva, M.; Rosario, M.; Bourgault, B.; Proulx, L.; McHutchison, J. G. *J. Hepatol.* **2010**, *52*, S14. (b) Nelson, D. R.; Gane, E. J.; Jacobson, I. M.; Di Bisceglie, A. M.; Alves, K.; Koziel, M. J.; De Souza, C.; Kieffer, T. L.; George, S.; Rosario, M.; Kauffman, R. S.; Sulkowski, M. S. *Hepatology* **2011**, *54*, 1435A.

111. (a) Guedj, J.; Dahari, H.; Rong, L.; Sansone, N. D.; Nettles, R. E.; Cotler, S. J.; Layden, T. J.; Uprichard, S. L.; Perelson, A. S. *Proc. Natl Acad. Sci.* **2013**, *110*, 3991. (b) Gao, M.; Nettles, R. E.; Belema, M.; Snyder, L. B.; Nguyen, V. N.; Fridell, R. A.; Serrano-Wu, M. H.; Langley, D. R.; Sun, J.-H.; O'Boyle Ii, D. R.; Lemm, J. A.; Wang, C.; Knipe, J. O.; Chien, C.; Colonno, R. J.; Grasela, D. M.; Meanwell, N. A.; Hamann, L. G. *Nature* **2010**, *465*, 96.

112. (a) Lee, C. *Drug Des. Dev. Ther.* **2013**, *7*, 1223. (b) Suk-Fong Lok, A. *Clin. Liver Dis.* **2013**, *17*, 111.

113. Hezode, C.; Hirschfield, G. M.; Ghesquiere, W.; Sievert, W.; Rodriguez-Torres, M.; Shafran, S. D.; Thuluvath, P. J.; Tatum, H. A.; Waked, I.; Esmat, G. E.; Lawitz, E.; Rustgi, V. K.; Pol, S.; Weis, N.; Pockros, P.; Bourliere, M.; Serfaty, L.; Vierling, J. M.; Fried, M. W.; Weiland, O.; Brunetto, M. R.; Everson, G. T.; Zeuzem, S.; Kwo, P. Y.; Sulkowski, M. S.; Brau, N.; Wind-Rotolo, M.; Liu, Z. H.; Hughes, E. A.; Schnittman, S. M.; Yin, P. D. *Hepatology* **2012**, *56*, 553A.

114. Thompson, A.; Shiffman, M.; Pianko, S.; Kanwar, B.; McHutchison, J.; Muir, A. J.; Lee, S.; George, J. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, *28*, 173.

115. DeGoey, D. A.; Randolph, J. T.; Liu, D.; Pratt, J.; Hutchins, C.; Donner, P.; Krueger, A. C.; Matulenko, M.; Patel, S.; Motter, C. E.; Nelson, L.; Keddy, R.; Tufano, M.; Caspi, D. D.; Krishnan, P.; Mistry, N.; Koev, G.; Reisch, T. J.; Mondal, R.; Pilot-Matias, T.; Gao, Y.; Beno, D. W. A.; Maring, C. J.; Molla, A.; Dumas, E.; Campbell, A.; Williams, L.; Collins, C.; Wagner, R.; Kati, W. M. *J. Med. Chem.* **2014**, *Article ASAP*.

116. Kowdley, K. V.; Lawitz, E.; Poordad, F.; Cohen, D. E.; Nelson, D.; Zeuzem, S.; Everson, G. T.; Kwo, P.; Foster, G. R.; Sulkowski, M.; Xie, W.; Larsen, L.; Khatri, A.; Podsadecki, T.; Bernstein, B. *J. Hepatol.* **2013**, *58*, S2.

117. (a) Coburn, C. A.; Meinke, P. T.; Chang, W.; Fandozzi, C. M.; Graham, D. J.; Hu, B.; Huang, Q.; Kargman, S.; Kozlowski, J.; Liu, R.; McCauley, J. A.; Nomeir, A. A.; Soll, R. M.; Vacca, J. P.; Wang, D. H.; Wu, H.; Zhong, B.; Olsen, D. B.; Ludmerer, S. W. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 1930. (b) Lahser, F.; Liu, R.; Bystol, K.; Xia, E.; Raubertas, R.; Asante-Appiah, E.; Howe, A. Y. *Hepatology* **2012**, *56*, 236A.

118. (a) Muir, A.; Hill, J.; Lawitz, E.; Marbury, T.; Robarge, L.; Robison, H.; Hui, J.; Huang, M.; Agarwal, A.; Perelson, A.; Deshpande, M.; Kocinsky, H. *J. Hepatol.* **2013**, *58*, S360. (b) Yang, G.; Wiles, J.; Patel, D.; Zhao, Y.; Fabrycki, J.; Weinheimer, S.; Marlor, C.; Rivera, J.; Wang, Q.; Gadhachanda, V.; Hashimoto, A.; Chen, D.; Pais, G.; Wang, X.; Deshpande, M.; Stauber, K.; Huang, M.; Phadke, A. *J. Hepatol.* **2012**, *56*, S330.

119. Lalezari, J. P.; Farrell, G. C.; Shah, P. S.; Schwab, C.; Walsh, D.; Vig, P.; Brown, N. A.; Ruby, E.; Halfon, S.; Colonno, R.; Li, L. P.; Johnston, B.; Wargin, W.; Gane, E. J. *Hepatology* **2012**, *56*, 1065A.

120. (a) Lopez Herrera, F. J.; Pino Gonzalez, M. S.; Pabon, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, *12*, 2401. (b) Buchanan, J. G.; Edgar, A. R.; Power, M. J.; Williams, G. C. *Carbohydr. Res.* **1977**, *55*, 225. (c) De Las Heras, F. G.; Tam, S. Y. K.; Klein, R. S.; Fox, J. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 84.

121. (a) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Seghrouchni, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5255. (b) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Seghrouchni, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 819.

122. Lubin-Germain, N.; Hallonet, A.; Huguenot, F.; Palmier, S.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2007,** *9*, 3679.

123. Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899,** *128*, 110.

124. Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245.

125. Sakai, N.; Hirasawa, M.; Konakahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2003,** *44*, 4171.

126. (a) Isobe, M.; Phoosaha, W.; Saeeng, R.; Kira, K.; Yenjai, C. *Org. Lett.* **2003,** *5*, 4883. (b) Tanaka, S.; Tsukiyama, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **1993,** *34*, 5757. (c) Tanaka, S.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1994,** *50*, 5633.

127. Price, S.; Edwards, S.; Wu, T.; Minehan, T. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5197.

128. Lubin-Germain, N.; Baltaze, J.-P.; Coste, A.; Hallonet, A.; Lauréano, H.; Legrave, G.; Uziel, J.; Augé, J. *Org. Lett.* **2008,** *10*, 725.

129. (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002,** *41*, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002,** *67*, 3057.

130. (a) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005,** *127*, 15998. (b) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130*, 8923. (c) Majireck, M. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006,** *71*, 8680.

131. (a) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006,** *2006*, 51. (b) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001,** *40*, 2004.

132. Pérez-Balderas, F.; Ortega-Muñoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernández-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asín, J. A.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2003,** *5*, 1951.

133. (a) Chittaboina, S.; Xie, F.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005,** *46*, 2331. (b) Feldman, A. K.; Colasson, B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004,** *6*, 3897.

134. Díez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 7558.

135. Bock, V. D.; Perciaccante, R.; Jansen, T. P.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 919.

136. Lorello, G. R.; Legault, M. C. B.; Rakić, B.; Bisgaard, K.; Pezacki, J. P. *Bioorg. Chem.* **2008**, *36*, 105.

137. Chatterjee, A.; Maiti, D. K.; Bhattacharya, P. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3967.

138. Aït Youcef, R.; Santos, M. D.; Roussel, S.; Baltaze, J.-P.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J. *J. Org. Chem.* **2009,** *74*, 4318.

139. (a) Li, Z.; Seo, T. S.; Ju, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3143. (b) Li, P.; Wang, L. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 23.

140. (a) Cohn, W. E. *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 1488. (b) Cohn, W. E. *Biochim. Biophys. Acta* **1959**, *32*, 569.

141. (a) Davis, D. R. *Nucleic Acids Res.* **1995**, *23*, 5020. (b) Newby, M. I.; Greenbaum, N. L. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 12697. (c) Desaulniers, J.-P.; Chang, Y.-C.; Aduri, R.; Abeysirigunawardena, S. C.; SantaLucia, J.; Chow, C. S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3892.

142. (a) Matsuura, S.; Shiratori, O.; Katagiri, K. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 234. (b) Nishimura, H.; Shimaoka, N.; Tanaka, Y.; Komatsu, Y.; Kato, H.; Mayama, M. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 148. (c) Nakagawa, Y.; Kaño, H.; Tsukuda, Y.; Koyama, H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 4105.

143. Uehara, Y. I.; Fisher, J. M.; Rabinovitz, M. *Biochem. Pharmacol.* **1980**, *29*, 2199.

144. Butora, G.; Olsen, D. B.; Carroll, S. S.; McMasters, D. R.; Schmitt, C.; Leone, J. F.; Stahlhut, M.; Burlein, C.; MacCoss, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5219.

145. Bzowska, A. In *Modified Nucleosides*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2008**, 473.

146. (a) Miles, R. W.; Tyler, P. C.; Furneaux, R. H.; Bagdassarian, C. K.; Schramm, V. L. *Biochemistry* **1998**, *37*, 8615. (b) Kicska, G. A.; Long, L.; Hörig, H.; Fairchild, C.; Tyler, P. C.; Furneaux, R. H.; Schramm, V. L.; Kaufman, H. L. *Proc. Natl Acad. Sci.* **2001**, *98*, 4593. (c) Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Hanson, J. C.; Kicska, G. A.; Sauve, A. A.; Schramm, V. L.; Tyler, P. C. *J. Med. Chem.* **2002**, *46*, 155.

147. (a) Fridland, A. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 532. (b) Zatorski, A.; Watanabe, K. A.; Carr, S. F.; Goldstein, B. M.; Pankiewicz, K. W. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2422. (c) Pankiewicz, K. W. *Pharmacol. Ther.* **1997**, *76*, 89. (d) Chen, L. Q.; Pankiewicz, K. W. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2007**, *10*, 403.

148. Franchetti, P.; Marchetti, S.; Cappellacci, L.; Yalowitz, J. A.; Jayaram, H. N.; Goldstein, B. M.; Grifantini, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 67.

149. Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Sheikha, G. A.; Jayaram, H. N.; Gurudutt, V. V.; Sint, T.; Schneider, B. P.; Jones, W. D.; Goldstein, B. M.; Perra, G.; De Montis, A.; Loi, A. G.; La Colla, P.; Grifantini, M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1731.

150. Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Grifantini, M.; Barzi, A.; Nocentini, G.; Yang, H.; O'Connor, A.; Jayaram, H. N.; Carrell, C.; Goldstein, B. M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3829.

151. Štambaský, J. ; Michal, H.; Kočovský, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6729.

152. Adamo, M. F. A.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Day, A. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 841.

153. Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Spencer, K. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 575.

154. Veronese, A. C.; Morelli, C. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3853.

155. Al-Masoudi, N. A.; Al-Soud, Y. A.; Ali, I. A. I. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2006**, *26*, 37.

156. Jazouli, M.; Guianvarc'h, D.; Soufiaoui, M.; Bougrin, K.; Vierling, P.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5807.

157. Jung, M. E.; Trifunovich, I. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2921.

158. Li, J.-S.; Gold, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8764.

159. Barrett, A. G. M.; Broughton, H. B.; Attwood, S. V.; Gunatilaka, A. A. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 495.

160. Lim, M.-I.; Klein, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 25.

161. Chen, J. J.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4170.

162. Ohno, M.; Ito, Y.; Arita, M.; Shibata, T.; Adachi, K.; Sawai, H. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 145.

163. Kozikowski, A. P.; Ghosh, A. K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2762.

164. Kozikowski, A. P.; Cheng, X.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 680.

165. Wamhoff, H.; Warnecke, H. *ARKIVOC* **2001**, 95.

166. Joshi, U.; Josse, S.; Pipelier, M.; Chevallier, F.; Pradère, J.-P.; Hazard, R.; Legoupy, S.; Huet, F.; Dubreuil, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1031.

167. Kaliappan, K. P.; Subrahmanyam, A. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1121.

168. Novák, P.; Pohl, R.; Kotora, M.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2051.

169. Wood, L. M.; Whittaker, M.; Timmis, D. J.; Thompson, T. M.; Saroglou, L.; Miller, A.; Davidson, A. H.; Christodoulou, M. S.; Cackett, K. S.; Bowles, S. A.; Bebbington, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1499.

170. Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779.

171. Gudmundsson, K. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 984.

172. Calter, M. A.; Sugathapala, P. M.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3837.

173. Calter, M. A.; Zhu, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1415.

174. (a) Angle, S. R.; Neitzel, M. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8754. (b) Jones, K.; Toutounji, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2427.

175. Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1046.

176. Shaban, M. A. E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, *70*, 163.

177. (a) Krohn, K.; Heins, H.; Wielckens, K. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 511. (b) Brown, D. M.; Ogden, R. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 723.

178. (a) Harusawa, S.; Murai, Y.; Moriyama, H.; Imazu, T.; Ohishi, H.; Yoneda, R.; Kurihara, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4405. (b) Harusawa, S.; Matsuda, C.; Araki, L.; Kurihara, T. *Synthesis* **2006**, 793.

179. Rothman, J. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 925.

180. Singh, I.; Seitz, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4319.

181. Hoffer, M. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2777.

182. (a) Griesang, N.; Richert, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8755. (b) Fox, J. J.; Klein, R. S.; Kotick, M. P.; Watanabe, K. A. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 4113. (c) Sharma, R. A.; Bobek, M.; Bloch, A. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 473. (d) Pirrung, M. C.; Zhao, X.; Harris, S. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2067. (e) Singh, I.; Hecker, W.; Prasad, A. K.; Parmar, V. S.; Seitz, O. *Chem. Commun.* **2002**, 500.

183. Chen, D.-W.; Beuscher, A. E.; Stevens, R. C.; Wirsching, P.; Lerner, R. A.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1725.

184. Shapiro, R.; Chambers, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3920.

185. (a) Hocek, M.; Pohl, R.; Klepetářová, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4525. (b) Chaudhuri, N. C.; Kool, E. T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1795.

186. (a) Hainke, S.; Singh, I.; Hemmings, J.; Seitz, O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8811. (b) Beuck, C.; Singh, I.; Bhattacharya, A.; Hecker, W.; Parmar, V. S.; Seitz, O.; Weinhold, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3958.

187. Maeba, I.; Iwata, K.; Usami, F.; Furukawa, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2998.

188. (a) Zahn, A.; Leumann, C. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6174. (b) Kourafalos, V. N.; Marakos, P.; Pouli, N.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6466. (c) Wichai, U.; Woski, S. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1173. (d) Urban, M.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7322. (e) Wilcox, C. S.; Cowart, M. D. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 141. (f) Sollogoub, M.; Fox, K. R.; Powers, V. E. C.; Brown, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3121. (g) Matulic-Adamic, J.; Beigelman, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 203. (h) Tawarada, R.; Seio, K.; Sekine, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *73*, 383. (i) Zivković, A.; Engels, J. W. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1023. (j) Zahn, A.; Brotschi, C.; Leumann, C. J. *Chem. – Eur. J.* **2005**, *11*, 2125.

189. (a) Enders, D.; Hieronymi, A.; Ridder, A. *Synlett* **2005**, *2005*, 2391. (b) Stoop, M.; Zahn, A.; Leumann, C. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3440. (c) Peyron, C.; Navarre, J. M.; Dubreuil, D.; Vierling, P.; Benhida, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6171.

190. (a) Guianvarc'h, D.; Benhida, R.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 647. (b) Guianvarc'h, D.; Fourrey, J.-L.; Tran Huu Dau, M.-E.; Guérineau, V.; Benhida, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3724.

191. Hanessian, S.; Machaalani, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8321.

192. Peyron, C.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, *3*, 472.

193. Arai, I.; Daves, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 287.

194. (a) Cheng, J. C. Y.; Hacksell, U.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3093. (b) Zhang, H. C.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4690.

195. (a) Wang, Z.-X.; Wiebe, L. I.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Knaus, E. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9214. (b) Li, J.-S.; Fan, Y.-H.; Zhang, Y.; Marky, L. A.; Gold, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2084. (c) Okamoto, A.; Tainaka, K.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3592.

196. (a) Hikishima, S.; Minakawa, N.; Kuramoto, K.; Fujisawa, Y.; Ogawa, M.; Matsuda, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 596. (b) Coleman, R. S.; Mortensen, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1215. (c) Fraley, A. W.; Chen, D.; Johnson, K.; McLaughlin, L.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 616. (d) Sun, Z.; Ahmed, S.; McLaughlin, L. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2922. (e) Lee, A. H. F.; Kool, E. T. *J. Org. Chem.* **2004**, *70*, 132. (f) Reese, C. B.; Wu, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3160. (g) Oda, H.; Hanami, T.; Iwashita, T.; Kojima, M.; Itoh, M.; Hayashizaki, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12747. (h) Coleman, R. S.; Berg, M. A.; Murphy, C. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3450. (i) Joubert, N.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6797.

197. Zhang, H. C.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2557.

198. Tingoli, M.; Panunzi, B.; Santacroce, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9329.

199. Kalvoda, L.; Farkaš, J.; Šorm, F. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2297.

200. (a) Kalvoda, L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1972**, *37*, 4046. (b) Kalvoda, L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1973**, *38*, 1679.

201. (a) Barton, D. H. R.; Ramesh, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 891. (b) Mukaiyama, T.; Ishikawa, T.; Uchiro, H. *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 389.

202. He, W.; Togo, H.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5541.

203. (a) Nishimura, N.; Kato, A.; Maeba, I. *Carbohydr. Res.* **2001**, *331*, 77. (b) Wamhoff, H.; Bamberg, A.; Sohár, P. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 229. (c) Araki, L.; Harusawa, S.; Yamaguchi, M.; Yonezawa, S.; Taniguchi, N.; Lilley, D. M. J.; Zhao, Z.; Kurihara, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11976.

204. Bobek, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1969**, *34*, 1690.

205. Walker, J. A.; Liu, W.; Wise, D. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1236.

206. (a) Chaudhuri, N. C.; Ren, R. X. F.; Kool, E. T. *Synlett* **1997**, *1997*, 341. (b) Jiang, Y. L.; Stivers, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4051. (c) Jiang, Y. L.; Stivers, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 85.

207. Doboszewski, B.; Chu, C. K.; Van Halbeek, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2777.

208. Liu, M.-C.; Luo, M.-Z.; Mozdziesz, D. E.; Dutschman, G. E.; Gullen, E. A.; Cheng, Y.-C.; Sartorelli, A. C. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 135.

209. Eilitz, U.; Böttcher, C.; Hennig, L.; Burger, K.; Haas, A.; Gockel, S.; Sieler, J. *J. Heterocyclic Chem*. **2003**, *40*, 329.

210. Chong, Y.; Chu, C. K.. *Carbohydr. Res*. **2002**, *337*, 397.

211. Stuyver, L. J.; McBrayer, T. R.; Tharnish, P. M.; Hassan, A. E. A.; Chu, C. K.; Pankiewicz, K. W.; Watanabe, K. A.; Schinazi, R. F.; Otto, M. J. *Journal of Virology* **2003**, *77*, 10689.

212. Carroll, S. S.; Tomassini, J. E.; Bosserman, M. R.; Getty, K. L.; Stahlhut, M. W.; Eldrup, A. B.; Bhat, B.; Hall, D.; Simcoe, A. L.; LaFemina, R. L.; Rutkowski, C. A.; Wolanski, B.; Yang, Z.; Migliaccio, G.; De Francesco, R.; Kuo, L. C.; MacCoss, M.; Olsen, D. B. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 11979.

213. Migliaccio, G.; Tomassini, J. E.; Carroll, S. S.; Tomei, L.; Altamura, S.; Bhat, B.; Bartholomew, L.; Bosserman, M. R.; Ceccacci, A.; Colwell, L. F.; Cortese, R.; De Francesco, R.; Eldrup, A. B.; Getty, K. L.; Hou, X. S.; LaFemina, R. L.; Ludmerer, S. W.; MacCoss, M.; McMasters, D. R.; Stahlhut, M. W.; Olsen, D. B.; Hazuda, D. J.; Flores, O. A. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 49164.

214. Eldrup, A. B.; Allerson, C. R.; Bennett, C. F.; Bera, S.; Bhat, B.; Bhat, N.; Bosserman, M. R.; Brooks, J.; Burlein, C.; Carroll, S. S.; Cook, P. D.; Getty, K. L.; MacCoss, M.; McMasters, D. R.; Olsen, D. B.; Prakash, T. P.; Prhavc, M.; Song, Q.; Tomassini, J. E.; Xia, J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2283.

215. Pierra, C.; Amador, A.; Benzaria, S.; Cretton-Scott, E.; D'Amours, M.; Mao, J.; Mathieu, S.; Moussa, A.; Bridges, E. G.; Standring, D. N.; Sommadossi, J.-P.; Storer, R.; Gosselin, G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6614.

216. McGuigan, C.; Madela, K.; Aljarah, M.; Gilles, A.; Brancale, A.; Zonta, N.; Chamberlain, S.; Vernachio, J.; Hutchins, J.; Hall, A.; Ames, B.; Gorovits, E.; Ganguly, B.; Kolykhalov, A.; Wang, J.; Muhammad, J.; Patti, J. M.; Henson, G. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2010**, *20*, 4850.

217. Sommadossi, J.-P.; Gosselin, G.; Pierra, C.; Perigaud, C.; Peyrottes, S. (Idenix Pharmaceuticals Inc, C. N. R. S., Université de Montpellier II). *Compounds and Pharmaceutical Compositions for the Treatment of Viral Infections*, Patent WO 2008/082601 A2, **2008**

218. Congiatu, C.; Brancale, A.; Mason, M. D.; Jiang, W. G.; McGuigan, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *49*, 452.

219. (a) Egron, D.; Imbach, J.-L.; Gosselin, G.; Aubertin, A.-M.; Périgaud, C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4564. (b) Beltran, T.; Egron, D.; Pompon, A.; Lefebvre, I.; Périgaud, C.; Gosselin, G.; Aubertin, A.-M.; Imbach, J.-L. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2001**, *11*, 1775.

220. Zhou, X.-J.; Pietropaolo, K.; Chen, J.; Khan, S.; Sullivan-Bólyai, J.; Mayers, D. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2011**, *55*, 76.

221. (a) Cretton-Scott, E.; Perigaud, C.; Peyrottes, S.; Licklider, L.; Camire, M.; Larsson, M.; La Colla, M.; Hildebrand, E.; Lallos, L.; Bilello, J.; McCarville, J.; Seifer, M.; Liuzzi, M.; Pierra, C.; Badaroux, E.; Gosselin, G.; Surleraux, D.; Standring, D. N. *J. Hepatol*. **2008**, *48, Supplement 2*, S220. (b) Standring, D. N.; Lanford, R.;

Cretton-Scott, E.; Licklider, L.; Larsson, M.; Pierra, C.; Gosselin, G.; Perigaud, C.; Surleraux, D.; Mayes, B.; Moussa, A.; Selden, J. *J. Hepatol*. **2008**, *48, Supplement 2*, S30. (c) Standring, D. N.; Lanford, R.; Li, B.; Panzo, R. J.; Seifer, M.; Larsson, M.; Good, S. S.; Zhou, X. J. *J. Hepatol*. **2009**, *50, Supplement 1*, S37.

222. Carroll, S. S.; Olsen, D. B. *Infect. Disord.: Drug Targets* **2006**, *6*, 17.

223. Hansen, A.; Tagmose, T. M., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 697.

224. Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumaran, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1699.

225. (a) Mulzer, J.; Angermann, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2843. (b) Mulzer, J.; Kappert, M.; Huttner, G.; Jibril, I. *Angew Chem.* **1984**, *96*, 726.

226. Chan, K. L.; Coumbarides, G. S.; Islam, S.; Wyatt, P. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 61.

227. Lehmann, F. *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol*. **1928**, *130*, 250.

228. Yale, H. L. *J. Med. Chem*. **1959**, *1*, 121.

229. True, J. E.; Thomas, T. D.; Winter, R. W.; Gard, G. L. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4437.

230. Ye, J.-D.; Li, N.-S.; Dai, Q.; Piccirilli, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3714.

231. Roberts, C. D.; Dyatkina, N. B.; Keicher, J. D.; Liehr, S. J. R.; Hanson, E. J. (Genelabs Technologies Inc., U. S.). *Nucleoside Derivatives for Treating Hepatitis C Virus Infection*, Patent WO 03/093290 A2, **2003**

232. Tomiyama, H.; Tokuzaki, K.; Iwai, Y. (Kotobuki Pharmaceutical Co., L., Japan). *Substituted Amine Derivative and Medicinal Composition Comprising Same as the Active Ingredient*, Patent WO 2010/027005 A1, **2010**

233. Sommadossi, J.-P.; Lacolla, P. (Novorio Pharmaceuticals Limited and Universita degli studi di Cagliari). *Methods and Compositions for Treating Flaviviruses and Petiviruses*, Patent WO 01/092282 A2, **2001**

234. Li, N.-S.; Tang, X.-Q.; Piccirilli, J. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1025.

235. Seebach, D. Angew Chem., Int. Ed. Engl. **1990**, 29, 1320.

236. (a) Smart, B. E.; Middleton, W. J. J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 4982. (b) Mosher, H. S.; Stevenot, J. E.; Kimble, D. O. J. Am. Chem. Soc. **1956**, 78, 4374. (c) Veeraraghavan Ramachandran, P.; Teodorovic, A. V.; Brown, H. C. Tetrahedron **1993**, 49, 1725.

237. Schmit, C. *Synlett* **1994**, *1994*, 241.

238. Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757.

239. Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7381.

240. Lavaire, S.; Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 213.

241. Cook, P.; Ewing, G.; Ewing, D.; Jin, Y.; Lambert, J.; Prhavc, M.; Rajappan, V.; Rajwanshi, V.; Sakthivel, K. (Biota, Inc., AU). *Novel tricyclic nucleosides or nucleotides as therapeutic agents*, Patent US20070135363 A1, June 14, **2007**

242. Picard, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J.; Augé, J. *Synthesis* **2006**, 979.

243. Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 727.

244. Sá, M. M.; Ramos, M. D.; Fernandes, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11652.

245. Dubinina, G. G.; Brennessel, W. W.; Miller, J. L.; Vicic, D. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 3933.

246. Gesto, D. S.; Cerqueira, N. M.F.S.A.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 1076.

247. Hertel, L. W.; Kroin, J. S.; Misner, J. W.; Tustin, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2406.

248. (a) Voutsadakis, I. A. *World J. Gastrointest. Oncol.* **2011**, *3*, 153. (b) Ramalingam, S.; Belani, C. *Oncologist* **2008**, *13*, 5. (c) Burris, H. A.; Moore, M. J.; Andersen, J.; Green, M. R.; Rothenberg, M. L.; Madiano, M. R.; Cripps, M. C.; Portenoy, R. K.; Storniolo, A. M.; Tarassoff, P.; Nelson, R.; Dorr, F. A.; Stephens, C. D.; VanHoff, D. D. *J. Clin. Oncol.* **1997**, *15*, 2403.

249. Devos, R.; Dymock, B. W.; Hobbs, C. J.; Jiang, W.-R.; Martin, J. A.; Merrett, J. H.; Najera, I.; Shimma, N.; Tsukuda, T. (F. Hoffmann-La Roche AG). *Nucleoside derivates*, Patent WO 02/18404 A2, **2002**

250. (a) Baer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 338. (b) Baer, E.; Grosheintz, J. M.; Fischer, H. O. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2607.

251. (a) Abbruzzese, J. L.; Grunewald, R.; Weeks, E. A.; Gravel, D.; Adams, T.; Nowak, B.; Mineishi, S.; Tarassoff, P.; Satterlee, W.; Raber, M. N. *J. Clin. Oncol.* **1991**, *9*, 491. (b) Reid, J. M.; Qu, W.; Safgren, S. L.; Ames, M. M.; Krailo, M. D.; Seibel, N. L.; Kuttesch, J.; Holcenberg, J. *J. Clin. Oncol.* **2004**, *22*, 2445.

252. Reddy, L. H.; Couvreur, P. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, 1124.

253. Jordheim, L. P.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Dumontet, C. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2013**, *12*, 447.

254. McGuigan, C.; Habib, N. A.; Wasan, H. S.; Gabra, H.; Jiao, L. R.; Slusarczyk, M.; Chabot, J. A.; Saif., M. W. *J. Clin. Oncol. Abstr.* **2011**, *S29*, 13540.

255. Slusarczyk, M.; Lopez, M. H.; Balzarini, J.; Mason, M. D.; Jiang, W. G.; Blagden, S. P.; Thompson, E.; Ghazaly, E.; McGuigan, C. *J. Med. Chem.* **2014**, *Just Accepted Manuscript*.

256. Reddy, L. H.; Renoir, J.-M.; Marsaud, V.; Lepetre-Mouelhi, S.; Desmaële, D.; Couvreur, P. *Mol. Pharm.* **2009**, *6*, 1526.

257. Maksimenko, A.; Mougin, J.; Mura, S.; Sliwinski, E.; Lepeltier, E.; Bourgaux, C.; Lepêtre, S.; Zouhiri, F.; Desmaële, D.; Couvreur, P. *Cancer Lett.* **2013**, *334*, 346.

258. El-Mabhouh, A. A.; Mercer, J. R. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **2008**, *35*, 1240.

259. El-Mabhouh, A. A.; Nation, P. N.; Abele, J. T.; Riauka, T.; Postema, E.; McEwan, A. J. B.; Mercer, J. R. *Oncol. Res.* **2011**, *19*, 287.

260. Guo, P.; Ma, J.; Li, S.; Guo, Z.; Adams, A. L.; Gallo, J. M. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2001**, *48*, 169.

261. (a) Immordino, M. L.; Brusa, P.; Rocco, F.; Arpicco, S.; Ceruti, M.; Cattel, L. *J. Control Release* **2004**, *100*, 331. (b) Brusa, P.; Immordino, M. L.; Rocco, F.; Cattel, L. *Anticancer Res.* **2007**, *27*, 195.

262. Chung, W.-G.; Sandoval, M. A.; Sloat, B. R.; Lansakara-P, D. S. P.; Cui, Z. *J. Control Release* **2012**, *157*, 132.

263. (a) Bergman, A. M.; Adema, A. D.; Balzarini, J.; Bruheim, S.; Fichtner, I.; Noordhuis, P.; Fodstad, Ø.; Myhren, F.; Sandvold, M. L.; Hendriks, H. R.; Peters, G. J. *Invest. New Drugs* **2011**, *29*, 456. (b) Adema, A. D.; Smid, K.; Losekoot, N.; Honeywell, R. J.; Verheul, H. M.; Myhren, F.; Sandvold, M. L.; Peters, G. J. *Invest. New Drugs* **2012**, *30*, 1908.

264. Bender, D. M.; Bao, J.; Dantzig, A. H.; Diseroad, W. D.; Law, K. L.; Magnus, N. A.; Peterson, J. A.; Perkins, E. J.; Pu, Y. J.; Reutzel-Edens, S. M.; Remick, D. M.; Starling, J. J.; Stephenson, G. A.; Vaid, R. K.; Zhang, D.; McCarthy, J. R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6958.

265. Pulido, J.; Sobczak, A. J.; Balzarini, J.; Wnuk, S. F. *J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 191.

266. Boojamara, C. G.; Cannizzaro, C.; Chen, J. M.; Chen, X.; Cho, A.; Chong, L. S.; Fardis, M.; Jin, H.; Hirschmann, R. F.; Huang, A. X.; Kim, C. U.; Kirschberg, T.; Lee, C. P.; Lee, W. A.; Mackman, R. L.; Markevitch, D. Y.; Oare, D. A.; Prasad, V. K.; Pyun, H.-J.; Ray, A. S.; Sherlock, R.; Swaninathan, S.; Watkins, W. J.; Zhang, J. (Inc. Gilead Sciences). *Antiviral Phosphonate Analogs*, Patent US 2011/0288053 A1, **2011**

267. Labroli, M. A.; Dwyer, M. P.; Shen, R.; Popovici-Muller, J.; Pu, Q.; Richard, J.; Rosner, K.; Paruch, K.; Guzi, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 598.

268. Barrena, M. I.; Matheu, M. I.; Castillón, S., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2184.

269. (a) de Muys, J.-M.; Gourdeau, H.; Nguyen-Ba, N.; Taylor, D. L.; Ahmed, P. S.; Mansour, T.; Locas, C.; Richard, N.; Wainberg, M. A.; Rando, R. F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1835. (b) Taylor, D. L.; Ahmed, P. S.; Tyms, A. S.; Wood, L. J.; Kelly, L. A.; Chambers, P.; Clarke, J.; Bedard, J.; Bowlin, T. L.; Rando, R. F. *Antivir. Chem. Chemother.* **2000**, *11*, 291.

270. (a) Oliveira, M.; Moisi, D.; Spira, B.; Cox, S.; Brenner, B. G.; Wainberg, M. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 1683. (b) Cahn, P.; Cassetti, I.; Wood, R.; Phanuphak, P.; Shiveley, L.; Bethell, R. C; Sawyer, J. *AIDS* **2006**, *20*, 1261. (c) Wainberg, M. A.; Cahn, P.; Bethell, R. C.; Sawyer, J. ; Cox, S. *Antivir. Chem. Chemother.* **2007**, *18*, 61.

271. Thottassery, J. V.; Tiwari, K.; Westbrook, L.; Secrist, J. A.; Parker, W. B. *102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research* **2011**, Abstract 2537.

272. McGuigan, C.; Barucki, H.; Blewett, S.; Carangio, A.; Erichsen, J. T.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4993.

273. (a) McGuigan, C.; Pathirana, R. N.; Migliore, M.; Adak, R.; Luoni, G.; Jones, A. T.; Díez-Torrubia, A.; Camarasa, M.-J.; Velázquez, S.; Henson, G.; Verbeken, E.; Sienaert, R.; Naesens, L.; Snoeck, R.; Andrei, G.;

Balzarini, J. *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**, *60*, 1316. (b) Pentikis, H. S.; Matson, M.; Atiee, G.; Boehlecke, B.; Hutchins, J. T.; Patti, J. M.; Henson, G. W.; Morris, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 2847.

274. (a) Chuang, J. C.; Warner, S. L.; Vollmer, D.; Vankayalapati, H.; Redkar, S.; Bearss, D. J.; Qiu, X.; Yoo, C. B.; Jones, P. A. *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9*, 1443. (b) Yoo, C. B.; Jeong, S.; Egger, G.; Liang, G.; Phiasivongsa, P.; Tang, C.; Redkar, S.; Jones, P. A. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 6400.

275. Venner, H.; Zinner, H. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 137.

276. Gold, A.; Sangaiah, R. *Nucleosides Nucleotides* **1990**, *9*, 907.

277. Stuyver, L. J.; McBrayer, T. R.; Whitaker, T.; Tharnish, P. M.; Ramesh, M.; Lostia, S.; Cartee, L.; Shi, J.; Hobbs, A.; Schinazi, R. F.; Watanabe, K. A.; Otto, M. J. *Antimicrob. Agents and Chemother.* **2004**, *48*, 651.

278. Clark, J. L.; Hollecker, L.; Mason, J. C.; Stuyver, L. J.; Tharnish, P. M.; Lostia, S.; McBrayer, T. R.; Schinazi, R. F.; Watanabe, K. A.; Otto, M. J.; Furman, P. A.; Stec, W. J.; Patterson, S. E.; Pankiewicz, K. W. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5504.

279. (a) Pockros, P. J.; Jensen, D.; Tsai, N.; Taylor, R.; Ramji, A.; Cooper, C.; Dickson, R.; Tice, A.; Kulkarni, R.; Vierling, J. M.; Lou Munson, M.; Chen, Y.-C.; Najera, I.; Thommes, J. *Hepatology* **2013**, *58*, 514. (b) Wedemeyer, H.; Jensen, D.; Herring, R.; Ferenci, P.; Ma, M.-M.; Zeuzem, S.; Rodriguez-Torres, M.; Bzowej, N.; Pockros, P.; Vierling, J. M.; Ipe, D.; Munson, M.; Chen, Y.-C.; Najera, I.; Thommes, J. *Hepatology* **2013**, *58*, 524. (c) Le Pogam, S.; Seshaadri, A.; Ewing, A.; Kang, H.; Kosaka, A.; Yan, J.-M.; Berrey, M.; Symonds, B.; De La Rosa, A.; Cammack, N.; Nájera, I. *J. Infect. Dis.* **2010**, *202*, 1510.

280. (a) Gane, E. J.; Roberts, S. K.; Stedman, C. A. M.; Angus, P. W.; Ritchie, B.; Elston, R.; Ipe, D.; Morcos, P. N.; Baher, L.; Najera, I.; Chu, T.; Lopatin, U.; Berrey, M. M.; Bradford, W.; Laughlin, M.; Shulman, N. S.; Smith, P. F. *Lancet* **2010**, *376*, 1467. (b) Chu, T. W.; Kulkarni, R.; Gane, E. J.; Roberts, S. K.; Stedman, C. A. M.; Angus, P. W.; Ritchie, B.; Lu, X.-Y.; Ipe, D.; Lopatin, U.; Germer, S.; Iglesias, V. A.; Elston, R.; Smith, P. F.; Shulman, N. S. *Gastroenterology* **2012**, *142*, 790.

281. Lam, A. M.; Espiritu, C.; Bansal, S.; Micolochick Steuer, H. M.; Zennou, V.; Otto, M. J.; Furman, P. A. *J. Virol.* **2011**, *85*, 12334.

282. (a) Lalezari, J.; Lawitz, E.; Rodriguez-Torres, M.; Sheikh, A.; Freilich, B.; Nelson, D. R.; Hassanein, T.; Mader, M.; Albanis, E.; Symonds, W.; Berrey, M. M. *J. Hepatol.* **2011**, *54, Supplement 1*, S28. (b) Gane, E. J.; Stedman, C. A.; Hyland, R. H.; Ding, X.; Svarovskaia, E.; Symonds, W. T.; Hindes, R. G.; Berrey, M. M. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 34. (c) Lam, A. M.; Espiritu, C.; Bansal, S.; Micolochick Steuer, H. M.; Niu, C.; Zennou, V.; Keilman, M.; Zhu, Y.; Lan, S.; Otto, M. J.; Furman, P. A. *Antimicrob. Agents and Chemother.* **2012**, *56*, 3359.

283. Corey, E. J.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4871.

284. (a) Canetero, J. C.; de Diego, J. E.; Hamdouchi, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15159. (b) Arthuis, M.; Beaud, R.; Gandon, V.; Roulland, E. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 10510. (c) Mata, G.; Luedtke, N. W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9006.

285. Takenuki, K.; Itoh, H.; Matsuda, A.; Ueda, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, *38*, 2947.

286. Cho, A.; Zhang, L.; Xu, J.; Lee, R.; Butler, T.; Metobo, S.; Aktoudianakis, V.; Lew, W.; Ye, H.; Clarke, M.; Doerffler, E.; Byun, D.; Wang, T.; Babusis, D.; Carey, A. C.; German, P.; Sauer, D.; Zhong, W.; Rossi, S.; Fenaux, M.; McHutchison, J. G.; Perry, J.; Feng, J.; Ray, A. S.; Kim, C. U. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1812.

287. (a) Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Pasqualini, M.; Petrelli, R.; Vita, P.; Jayaram, H. N.; Horvath, Z.; Szekeres, T.; Grifantini, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4983. (b) Damont, A.; Dukhan, D.; Gosselin, G.; Peyronnet, J.; Storer, R. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2007**, *26*, 1431. (c) Yoshimura, Y.; Kano, F.; Miyazaki, S.; Ashida, N.; Sakata, S.; Haraguchi, K.; Itoh, Y.; Tanaka, H.; Miyasaka, T. *Nucleosides Nucleotides* **1996**, *15*, 305.

288. Cho, A.; Saunders, O. L.; Butler, T.; Zhang, L.; Xu, J.; Vela, J. E.; Feng, J. Y.; Ray, A. S.; Kim, C. U. *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2012**, *22*, 2705.

289. Jeffrey, J. L. ; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5450.

290. CNRS, Université de Montpellier II, Idenix Pharmaceuticals Inc *Compounds And Pharmaceutical Compositions For The Treatment Of Viral Infections*, Patent US 2009/0169504 A1, **2009**

291. (a) Wachtmeister, J.; Mühlman, A.; Classon, B.; Samuelsson, B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10761. (b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2002**, *2002*, 2561.

292. Shu Yang, S.; Chiang, Y. P.; Beattie, T. R. *Carbohydr. Res.* **1993**, *249*, 259.

293. Sizun, Gwenaëlle, Thèse de doctorat en chimie organique, minérale et industrielle, *Synthèse d'analogues de nucléosides et de dérivés pronucléotidiques à visée anti-hépatite C*, Université de Montpellier 2, **2007**.

294. Dondoni, A. ; Mariotti, G.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4475.

295. Picard, Julien, Thèse de doctorat en chimie organique, *Synthèse d'acides aminés C-glycosylés par voie organométallique*, Université de Cergy-Pontoise, **2005**.

296. Stauffiger, A.; Leumann, C. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1153.

297. (a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574. (b) Barton, D. H. R.; Subramanian, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1718. (c) Ballestri, M.; Chatgilialoglu, C.; Clark, K. B.; Griller, D.; Giese, B.; Kopping, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 678. (d) Robins, M. J.; Wilson, J. S.; Hansske, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4059.

298. Daifuku, R.; Gall, A.; Sergueev, D. (Koronis Pharmaceuticals Inc.). *1,3,5-triazines for treatment of viral diseases*, Patent WO 2004/028454 A2, **2004**

299. Brotschi, C.; Häberli, A.; Leumann, C. J. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3012.

300. Zhou, X. J.; Torssell, S.; Wallner, O.; Sun, P. (Novadex Pharmaceuticals AB). *Novel 3'-deoxy-3'-methylidene-L-nucleosides*, Patent WO 2011/075052 A1, **2011**

301. Souza, T.M.L.; Cirne-Santos, C.C.; Rodrigues, D.Q. ; Abreu, C.M. ; Tanuri, A. ; Ferreira, V.F. ; Marques, I.P. ; Souza, M.C.B.V. ; Fontes, C.F.L. ; Frugulhetti, I.C.P.P. ; Bou-Habib, D.C. *Curr. HIV Res.* **2008**, *6*, 209.

302. (a) Klumpp, K.; Lévêque, V.; Le Pogam, S.; Ma, H.; Jiang, W.-R.; Kang, H.; Granycome, C.; Singer, M.; Laxton, C.; Hang, J. Q.; Sarma, K.; Smith, D. B.; Heindl, D.; Hobbs, C. J.; Merrett, J. H.; Symons, J.; Cammack, N.; Martin, J. A.; Devos, R.; Nájera, I. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 3793. (b) Perrone, P.; Daverio, F.; Valente, R.; Rajyaguru, S.; Martin, J. A.; Lévêque, V.; Le Pogam, S.; Najera, I.; Klumpp, K.; Smith, D. B.; McGuigan, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5463.

303. Nagarapu, L.; Karnakanti, S.; Bantu, R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5829.

304. Kam, B. L.; Barascut, J.-L.; Imbach, J.-L. *Carbohydr. Res.* **1980**, *78*, 285.

305. Fletcher, H. G. Jr. *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 386.

306. Ireland, R. E.; Courtney, L.; Fitzsimmons, B. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5186.

307. Booth, V. K.; Jenkinson, S. F.; Best, D.; Nieto, F. F.; Estévez, R. J.; Wormald, M. R.; Weymouth-Wilson, A. C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5088.

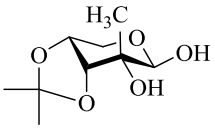
308. Lopez Aparicio, F. J.; Izquierdo Cubero, I.; Portal Olea, M. D. *Carbohydr. Res.* **1984**, *129*, 99.

309. Cook, G. P.; Greenberg, M. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4704.

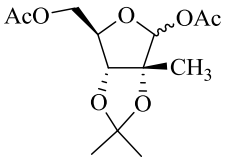
310. Born, A.-R.; Martin, P.; Spielvogel, D.; Villa, M. (Sicor Inc.). *Difluoronucleosides and process for preparation thereof*, Patent WO2006063105 A1, **2006**

311. Fernández, R.; Matheu, I. M.; Echarri, R.; Castillón, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3523.

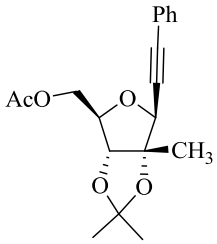
INDEX DES PRODUITS NOUVEAUX



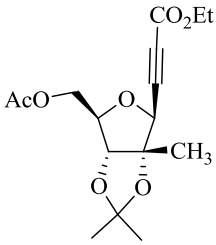
11 (p. 85)



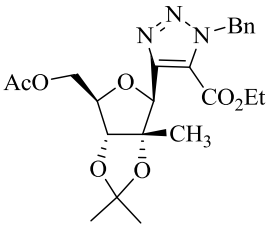
19 (p. 99)



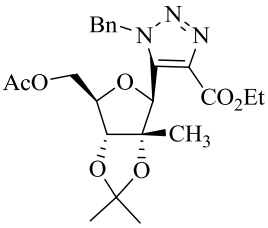
22 (p. 100)



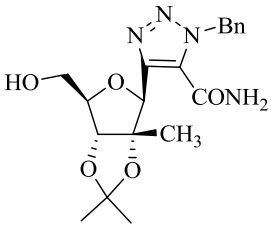
23 (p. 100)



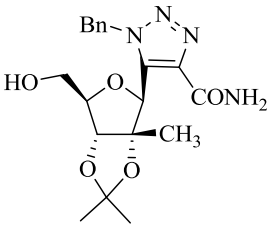
25a (p. 101)



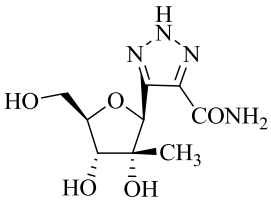
25b (p. 101)



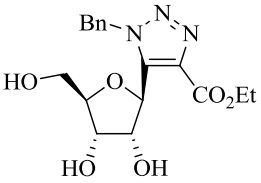
26a (p. 102)



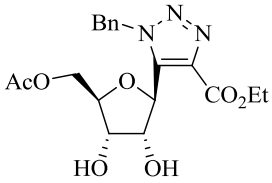
26b (p. 102)



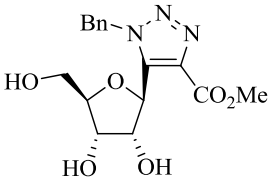
27 (p. 102)



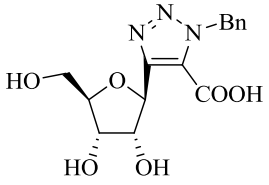
43b (p. 127)



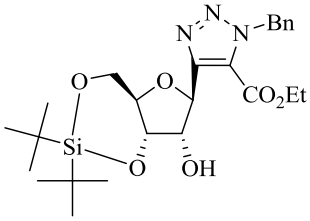
44b (p. 127)



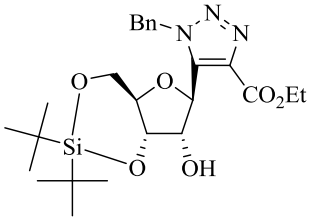
45b (p. 128)



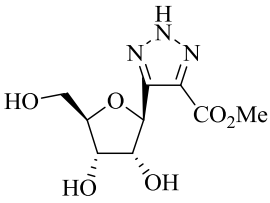
46 (p. 128)



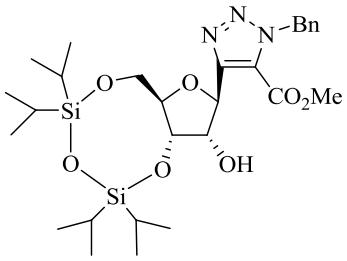
47a (p. 132)



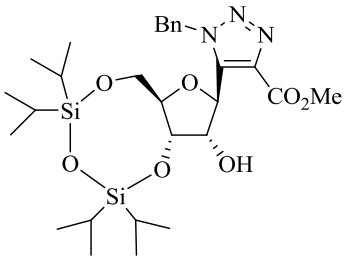
47b (p. 132)



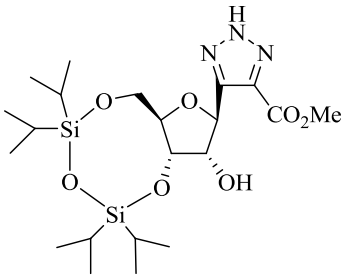
49 (p. 135)



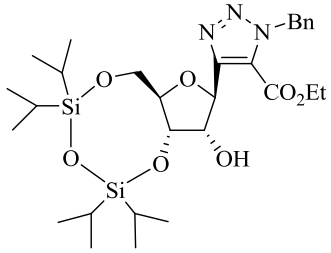
48a (p.133)



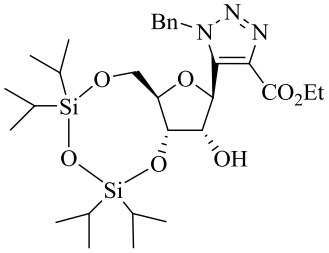
48b (p.133)



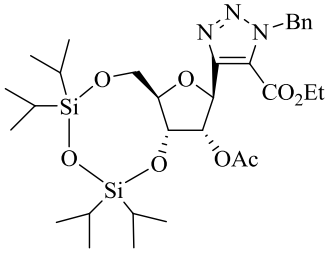
50 (p. 135)



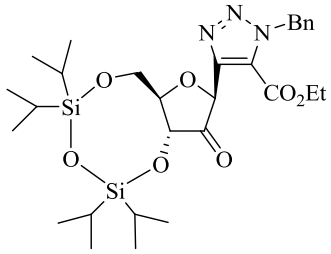
51a (p. 136)



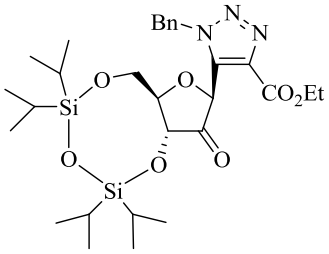
51b (p. 137)



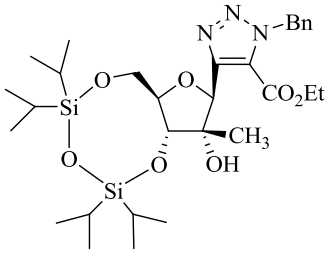
52 (p. 136)



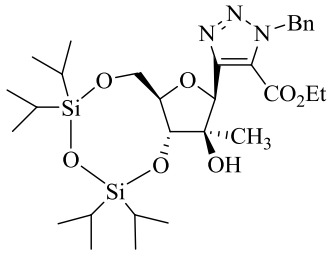
53a (p. 137)



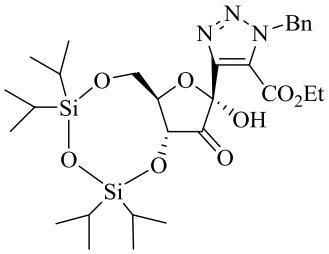
53b (p. 137)



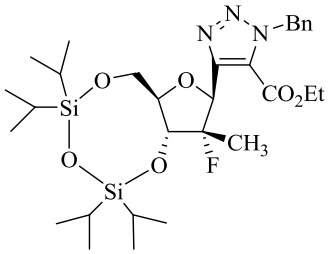
54 (p. 138)



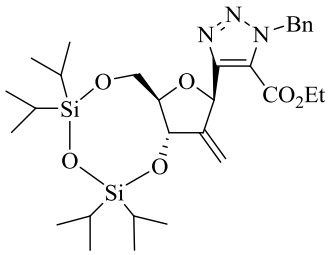
55 (p. 138)



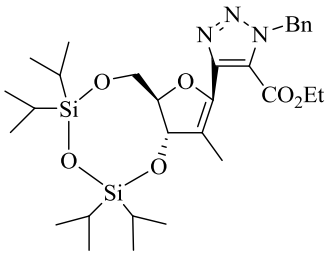
56 (p. 145)



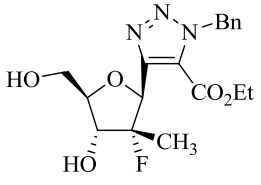
57 (p. 149)



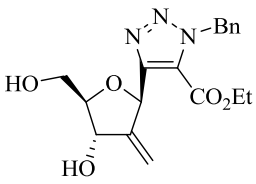
58 (p. 149)



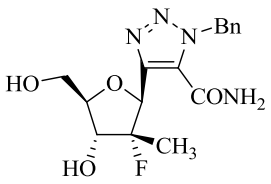
59 (p. 149)



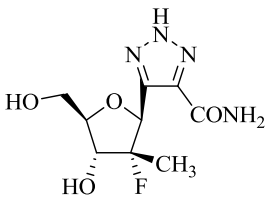
61 (p. 151)



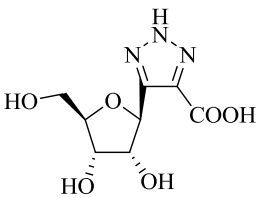
62 (p. 151)



63 (p. 151)



64 (p. 151)



67 (p. 156)

Synthèse d'analogues carbonés de la Ribavirine pour leurs activités antivirales

La Ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine constitué d'un ribose et d'un noyau triazole. Cet antiviral, synthétisé en 1970, possède une activité contre différents virus comme le virus respiratoire syncytial chez les enfants en détresse respiratoire, les virus des hépatites B et E, ainsi que contre certains cancers et leucémies. Elle est surtout connue pour son utilisation dans le traitement de l'hépatite C, en combinaison avec l'Interféron. Cependant, l'efficacité de cette thérapie est limitée à certains génotypes du virus et les effets secondaires résultants sont nombreux. C'est pourquoi il est nécessaire de trouver d'autres analogues actifs contre l'hépatite C et moins toxiques afin d'offrir un traitement aux 170 millions d'individus atteints de cette maladie chronique et pouvant évoluer vers des cirrhoses et des cancers du foie. Par une méthodologie d'alcynylglycosylation médiée à l'indium suivie d'une cycloaddition 1,3 dipolaire, des C-nucléosides analogues de la Ribavirine ont été synthétisés. L'un deux, SRO-91, a montré une activité antivirale comparable à celle de la Ribavirine vis-à-vis de l'ARN polymérase du virus de l'hépatite C. L'objectif de cette thèse est donc de synthétiser d'autres C-nucléosides analogues sur le modèle de SRO-91. Des modifications ont été effectuées autant sur le ribose que sur le noyau triazole. Concernant les transformations du ribose, nous nous sommes intéressés à la position C2', notamment en introduisant une quaternisation avec différents groupements (CH3, CF3, F …) ou bien en désoxygénant cette position. Cette thèse décrit les différentes stratégies explorées pour la synthèse de plusieurs de ces C-nucléosides dont les activités antivirales seront étudiées ultérieurement.

Synthesis of carbonated analogs of Ribavirin for their antiviral activities

Ribavirin is a nucleosidic analogue of guanosine composed of a ribose and a triazole ring. This antiviral compound, synthesized in 1970, exhibits an activity against a broad-range of viruses such as respiratory syncytial virus in respiratory distress children, hepatitis B and E viruses as well as some cancers and leukemia. It is especially known for its use in hepatitis C treatment in combination with Interferon. However, the efficiency of this therapy is limited to a few genotypes of the virus and leads to numerous side effects. Therefore, finding new efficient and less toxic analogs is necessary to treat the 170 million individuals that are chronically infected and at risk of developing cirrhosis and liver cancer. Thanks to a methodology of indium mediated alcynylglycosylation followed by a 1,3-dipolar cycloaddition, C-nucleosides analogs of Ribavirin have been synthesized. Among them, SRO-91, showed a comparable activity to Ribavirin towards hepatitis C virus ARN polymerase. This thesis' objective is to synthesize other C-nucleosides analogs based on SRO-91 model. Modifications have been made on the triazole ring as well as on the ribose. In regards to the ribose transformations, we have been interested into the C2' position, in particular by introducing a quaternisation with different moieties (CH3, CF3, F …) or by deoxygenating this position. This thesis describes the different strategies explored for the synthesis of some of these C-nucleosides whose antiviral activities will be studied later.