

Michel Legraverend* (a), Emile Bisagni (a), Jean-Marc Lhoste (b), Daniel Anker (c),
et Henri Pacheco (c)

(a) Institut Curie, Section de Biologie, Bât. 110-112, 15 rue Georges Clémenceau,
91405 Orsay, France

(b) INSERM, U. 219

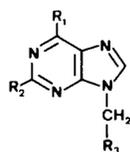
(c) Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Bât. 406 INSA, 20 avenue Albert Einstein,
69621 Villeurbanne Cédex, France

Reçu le 8 octobre 1982

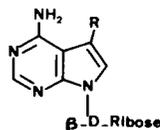
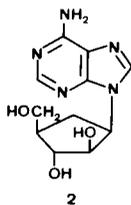
Une nouvelle série de pseudonucléosides a été obtenue par condensation de différents amino-pentopyranoses sur une dichloro-4,6 acétonyl-5 pyrimidine. La cyclisation en pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine conduit ainsi en une seule étape, à de nouveaux analogues de la Tubercidine. Certains d'entre eux présentent une activité contre le virus de la vaccine et le virus sindbis.

J. Heterocyclic Chem., **20**, 925 (1983).

Divers analogues de l'adénosine, en particulier les composés **1a**, **1b** et **2** présentent des propriétés antivirales notables (2,3,4). Par rapport à l'adénosine, ces composés comportent à la place du ribose, un substituant acyclique (**1**) ou carbocyclique (**2**). Afin de voir si des modifications du même genre peuvent faire apparaître une activité antivirale dans la série des pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines dont dérivent plusieurs antibiotiques naturels (tubercidine **3**, sangivamycine **4**, toyocamycine **5**) qui présentent eux-mêmes une activité antitumorale (5), nous avons entrepris de préparer et d'étudier divers analogues dérivés de cette série. Dans le présent mémoire, nous décrivons les premiers résultats enregistrés à ce propos.



1a: R₁ = NH₂; R₂ = H; R₃ = CHOCH₂CH₂OH
1b: R₁ = OH; R₂ = NH₂; R₃ = OCH₂CH₂OH



3: R = H
4: R = CONH₂
5: R = CN

Suivant une méthode décrite en 1969, la condensation de la dichloro-4,6 acétonyl-5 pyrimidine avec les amines primaires permet généralement d'accéder à des chloro-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines diversement substituées sur leur sommet 7 (6). Cette méthode a été utilisée pour préparer des dérivés assez variés de cette série hétérocyclique apparentée aux purines (7,8) mais du fait de l'instabilité de la liaison C—N des sucres aminés sur leur

position 1 dans le conditions de la réaction, elle n'a jamais été mise en oeuvre pour former des analogues de nucléosides. Disposant à présent d'une voie d'accès à divers amino pyrannoses (9) qui s'apparentent à des amino sucres, nous avons utilisé ces derniers ainsi qu'une dihydrocyclohexylamine pour préparer des pseudo-nucléosides tout à fait nouveaux. Ainsi, la dichloro-4,6 acétonyl-5 pyrimidine **6** réagit avec les amino-3 didésoxy-3,4 β (et α)-D,L-*thréo*-pentopyranosides de méthyle **7** et **9** dans l'eau bouillante, pour donner respectivement, les chloro-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines correspondantes **8a** et **10a**. Ces derniers, substitués par divers agents nucléophiles, donnent accès d'une part aux dérivés **8b** à **8e** et d'autre part, aux composés **10b** à **10e**. Quant à l'amino-4 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **8f**, elle a été obtenue par hydrogénation catalytique du dérivé benzylé **8b**. Nous pensions donc que l'amino-3 didésoxy-3,4 β-D,L-*érythro*-pentopyranoside de méthyle **11**, donnerait la pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **12a** (R₁ = Cl), mais après 4 heures de reflux dans le mélange éthanol-eau, on récupère 50% de la dichloro pyrimidine **6** et, dans l'eau bouillante le seul composé isolé après 24 heures de reflux correspond à la dihydro-3,4-oxo-4 acétonyl-5 chloro-6 pyrimidine **13** (31%) résultant de l'hydrolyse partielle de **6**. Alors que dans les cas de **7** et **9**, l'hydroxyle en 2 présente une stéréochimie *trans* par rapport au groupement amino-3, le composé **11** est sous la forme *cis*. Cette particularité structurale pouvant éventuellement être en relation avec l'échec enregistré dans le cas du composé **11**, nous avons essayé de condenser l'hydroxy-2 cyclohexylamine **14** (10,11) probablement plus stable que son analogue hétérocyclique **11**, sur la dichloropyrimidine **6**. Dans les conditions où **7** et **9** conduisent directement aux pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines attendues **8a** et **10a**, **14** fournit la pyrimidine substituée intermédiaire **15** comme dans le cas de certaines amines très encombrées (8) et la pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **16** se forme seulement en chauffant **15** dans l'éther monométhylque

Tableau I

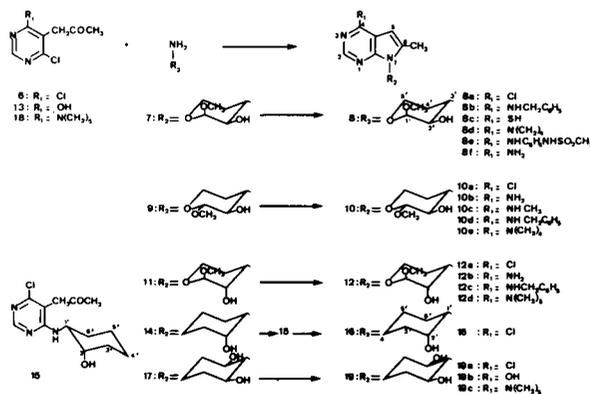
RMN ^1H à 100 MHz. Déplacements chimiques en ppm des différents protons indiqués pour les produits **8a**, **10a** et **12a**.
Les valeurs des constantes de couplage J sont exprimées en Hertz

	OH	OCH ₃	H1'	H2'	H3'	H4'a	H4'e	H5'a	H5'e	H2	H5	CH ₃
8a	4,89 (d) JOH-H2' = 7,3	3,29 (s)	4,59	à (m)	4,74	2,97 (m)	1,86 (2m)	3,59 à (m)	3,92	8,52 (s)	6,38 (q) JH5-CH ₃ = 1	2,49 (dnr)
10a	5,22 (d) JOH-H2' = 3,4	3,43 (s)	4,15	à (m)	4,34	2,9 (m) J4'a-4'e = 12,5	1,82 (2m) J4'e-5'e = 1,5	3,58 (td) J5'a-4'a = 12 J5'a-5'e = 11,7	3,99 (dd) J5'e-4'a = 5 J5'e-4'e = 1,5	8,52 (s)	6,38 (q) JH5-CH ₃ = 1	2,49 (dnr)
12a	5,40 (d) JOH-H2' = 5,5	3,35 (s)	4,59 (d) JH1'-H2' = 1,6	3,66 (m)	5,17 (2t) J3'a-4'a = 13,1 J3'a-4'e = 3,5	3,11 (m) J4'a-5'e = 3	1,71 (2m) J4'e-5'e = 1,8	3,79		8,52 (s)	6,40 (q) JH5-CH ₃ = 1	2,61 (d)

de l'éthylène glycol bouillant.

Le fait que l'hydroxyle soit en position *cis* défavorise donc la cyclisation et, puisque la dichloro pyrimidine **6** reste inchangée lorsqu'elle est traitée par l'eau bouillante, l'échec enregistré avec l'amine **11** dans l'eau doit être dû à l'instabilité du produit intermédiaire qui s'hydrolyse en **13** au lieu de se cycliser pour conduire à **12**. Plusieurs autres résultats négatifs enregistrés avec la glucosamine et la galactosamine sont d'ailleurs à rapprocher de l'échec précédent qui ne paraît pas être une exception. Quelle que soit l'explication définitive de ces résultats, nous avons réussi à préparer le pseudo nucléoside **12a** en effectuant la réaction dans l'éther monométhyle de l'éthylène glycol. Dans ce solvant, à reflux, la réaction est complète en deux heures. La prolongation du temps de chauffage fait apparaître des produits de dégradation. Enfin, la différence de comportement entre les amino-alcool cyclique *cis* et les dérivés *trans* correspondants est bien confirmée avec la *trans-trans* 2,6-dihydroxy cyclohexylamine **17**. En effet, celle-ci réagit aussi bien avec la dichloro pyrimidine **6** qu'avec ses dérivés hydroxylé **13** ou aminé **18**, en donnant directement les pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines **19a** à **19c** attendues, issues de la substitution-cyclisation directes.

Compte tenu du mode univoque de préparation des produits synthétisés dans ce travail, leur structure ne présentait aucune ambiguïté a priori. Cependant, nous avons vérifié que leurs spectres de masse présentent bien les pics caractéristiques attendus (pic moléculaire (M^+) ainsi que les pics B, B + H et B + 2H résultant de la coupure de la liaison base-pyrannose). Par ailleurs, l'étude rmn réalisée plus particulièrement sur les dérivés chlorés (**8a**, **10a**, **12a**,



15, **16** et **19a**) confirme les structures attribuées.

Pour le composé **19a**, le triplet attribué au proton H1' avec une double constante de couplage de 9,6 Hz (partie expérimentale), caractérise bien une orientation équatoriale préférentielle de l'hétérocycle (12). Cette même orientation équatoriale est mise en évidence sur le deuxième dérivé cyclohexanique **16** par la constante de couplage J1'a,6'a = 12,5 Hz. Pour le dérivé **12a** (Tableau I) la liaison base hétérocyclique - cycle pyrannique est encore équatoriale; cette orientation est caractérisée par les constantes J3'a,4'a = 13,1 Hz et par la constante très faible J1',2' = 1,6 Hz qui confirme l'orientation diéquatoriale des protons correspondants. Pour le composé **8a** aucune constante de couplage caractéristique n'a pu être mesurée, cependant, la comparaison des déplacements chimiques des protons de **8a** et **12a** qui ne diffèrent que par l'orientation de l'hydroxyle en 2' met en évidence un déplacement de H3' dans **8a**, vers les champs forts conformément aux observations de la littérature (13,14); on observe également un déplacement dans le même sens du

Tableau II

Activité antivirale (a) des produits **10b-12d** sur le virus de la vaccine et le virus sindbis (b)

Produit testé	Virus de la vaccine DE 50 ($\mu\text{g/ml}$) (c)	Virus sindbis DE 50 ($\mu\text{g/ml}$)
10b	41,9 (19,1-92,2)	—
10d	29,45 (13,2-65,4)	—
12a	41,4 (17,1-100,2)	—
12c	25,2 (11,8-53,8)	—
12d	9,64 (3,3-27,9)	56,6, (26,6-120)

(a) voir les conditions des tests dans la partie expérimentale. (b) le virazole, testé comme contrôle positif au cours de chaque expérience a donné: DE 50 = 11,85 (4,8-29,4) dans le cas du virus de la vaccine; (DE 50 non mesurable sur le sindbis). (c) DE 50 correspond à la dose efficace qui produit 50% d'inhibition du développement viral.

proton H4' de **8a** qui ne subit plus l'effet du groupe polaire axial en 2' (15,16,17): ces variations sont bien en accord avec une orientation équatoriale de la base hétérocyclique.

La comparaison de **8a** et **10a** met en évidence un déplacement vers les champs forts de H1', H2' et H3' dans ce dernier composé; ce déplacement est caractéristique du passage de H1' de la position équatoriale dans **8a** à la position axiale dans **10a** (12); H2' est déplacé dans le même sens, car il ne subit plus l'influence du méthoxyle axial en α (13,14) tandis que H3' n'est plus soumis à l'effet du même méthoxyle axial en β (15,16,17), ce dernier effet est également sensible au niveau de H5' puisque H5'a se trouve à champ plus fort (3,58 ppm) que H5'e (3,99 ppm) dans **10a** alors que ces deux protons n'étaient pas séparés

Tableau III

No. du composé	F°	Rdt %	S.R. (a)	Formule brute	Analyses				Spectre de masse (b)			
					Calculé C	%/Trouvé H	N	Cl/S	B	B + H	B + 2H	M*
8a	200	47	C	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$	52,43	5,37	14,11		166 (60)	167 (78)	168 (60)	297 (10)
					52,18	5,33	14,26					
8b	110	76	A	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$	65,20	6,57	15,21		237 (20)	238 (99)	239 (58)	368 (76)
					65,38	6,82	15,03					
8c	250	51	F	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$	52,88	5,76	14,23	10,84	164 (29)	165 (43)	166 (17)	295 (5)
					52,86	5,78	14,36	11,05				
8d	211	72	A	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$	61,42	7,28	16,86		201 (17)	202 (100)	203 (63)	332 (52)
					61,21	7,23	16,67					
8e	>250	57	C	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$	53,69	5,59	15,65	7,15	316 (3)	317 (19)	318 (12)	447 (18)
					53,54	6,03	15,70	7,32				
8f	>250	61	E	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$	56,10	6,52	20,13		147 (27)	148 (100)	149 (31)	278 (8)
					55,79	6,33	19,78					
10a	158	87	B + C	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_8$	52,43	5,35	14,11	12,01	166 (48)	167 (88)	168 (53)	297 (31)
					52,18	5,40	14,35	12,07				
10b	>250	80	C	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$	56,10	6,52	20,13		147 (35)	148 (100)	149 (27)	278 (5)
					56,13	6,54	20,12					
10c	130	85	C	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	55,81	6,97	18,60		161 (25)	162 (100)	163 (27)	292 (27)
					56,07	7,27	18,70					
10d	195	92	C	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$	65,20	6,57	15,21		237 (8)	238 (28)	239 (10)	368 (10)
					64,98	6,48	15,20					
10e	138	73	C	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	59,82	7,33	16,42		201 (25)	202 (50)	203 (16)	332 (17)
					60,08	7,43	16,41					
12a	140	55	C	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$	52,43	5,47	14,11	12,01	166 (22)	167 (30)	168 (19)	297 (5)
					52,33	5,39	13,85	12,25				
12b	>250	72	C	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$	56,10	6,52	20,13		147 (10)	148 (33)	149 (12)	278 (6)
					55,81	6,60	20,20					
12c	172	63	C	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$	65,20	6,57	15,21		237 (5)	238 (16)	239 (5)	368 (5)
					64,94	6,56	15,36					
12d	146	60	C	$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$	62,40	7,56	16,17		215 (6)	216 (33)	217 (9)	346 (12)
					62,13	7,57	16,45					
15	118	20	D	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$	55,02	6,34	14,81	12,52	—	—	—	283 (4)
					55,31	6,40	14,89	12,82				
16	114	50	B + C	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$	58,75	6,02	15,81		166 (33)	167 (100)	168 (49)	265 (38)
					59,01	5,99	16,02					
19a	>250	82	B	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$	55,41	5,68	14,92		166 (15)	167 (100)	168 (38)	281 (60)
					55,67	5,63	14,62					
19b	>250	45	C	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$	59,30	6,51	15,96		148 (26)	149 (100)	150 (19)	263 (23)
					59,08	6,54	15,89					
19c	235	80	C	$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$	65,43	7,93	16,96		215 (33)	216 (100)	—	330 (4)
					65,30	8,07	16,93					

(a) S.R., solvant de recristallisation: A, cyclohexane; B, eau, C, éthanol; D, hexane; E, toluène; F, xylène. (b) le nombre entre parenthèses indique le pourcentage du pic de base.

dans **8a**. On remarque également, conformément aux observations de Lemieux et coll. (18), que le méthoxyle équatorial dans **10a** résonne à champ plus faible que dans les isomères **8a** et **12a**.

Dans tous les cas où la résolution a permis l'analyse des constantes de couplage, le proton H1' (dans **16** et **19**) ou H3' (dans **12a**) a été observé en position axiale. Cette analyse suggère également une conformation chaise du sucre. Cette conclusion, qui correspond à une base en position équatoriale peut très probablement être généralisée à l'ensemble des composés étudiés, bien qu'une orientation axiale de la base ait pu être observée pour certains α -L-rhamnopyranosides (23). Une telle possibilité semble donc exclue lorsque la base n'est pas substituée au niveau du carbone anomérique.

Le produit **12d** est un très bon inhibiteur du développement du virus de la vaccine (ED50 = 9,64 μ g/ml). C'est le plus puissant de la série de produits étudiés. Il présente également une activité significative contre le virus Sindbis (ED50 = 56,6 μ g/ml).

Dans nos conditions expérimentales, le produit **12d** a été trouvé aussi actif que le virazole (Tableau II).

Aux concentrations non toxiques, les composés **10c**, **12c** et **12d** (**10c**: 50 μ g/ml; **12d**: 25 μ g/ml; **12c**: 1,5 μ g/ml) se sont avérés inactifs vis-à-vis des virus suivants: rhinovirus R1112 et RV3, virus de l'herpès type I, virus Caxsackie A21, adenovirus 7 et virus parainfluenza (tous cultivés dans des cellules MRC5). Les mêmes produits ont été trouvés inactifs vis-à-vis du virus grippal AWSN et d'un coronavirus (cellules MDCK) ainsi que vis-à-vis du virus de Semliki Forest (cellules L).

Il apparaît donc que les nouveaux nucléosides étudiés présentent une activité antivirale spécifique d'un nombre très limité de souches virales. Cette spécificité est difficile à interpréter et nécessite donc une étude de leur mécanisme d'action.

PARTIE EXPERIMENTALE

Tous les produits décrits présentent un seul spot visible sous lumière UV après migration sur couche mince de silice dans différents systèmes de solvants. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service central de Microanalyse du CNRS à Gif-sur-Yvette. Les points de fusion ont été pris sur un banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (rmn 1 H) ont été effectués sur un spectromètre à impulsions Varian XL 100 à 100 MHz. L'attribution des pics aux différents protons a été effectuée par des expériences de découplage; s = singulet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, q = quadruplet, nr = non résolu. Les déplacements chimiques sont exprimés par rapport au tétraméthyl silane pris comme référence interne. Les spectres de masse (sm) ont été obtenus sur un spectromètre MS30 AEI CRATOS double focalisation couplé avec un ordinateur de traitement des données Varian 100 MS. M* = ion moléculaire, B = base; le chiffre entre parenthèses indique le pourcentage du pic de base (100% d'intensité).

L'activité antivirale des nucléosides sur le virus Sindbis (ARN) et le virus de la vaccine (ADN), cultivés tous deux sur des cellules d'embryons

de poulet, a été déterminée *in vitro*, dans les laboratoires IRS-SARBACH par Melle Meon sous la direction du Dr. Yavordios, par la méthode des plages en milieu gélosé de Dulbecco (19). Le test se fait en boîtes de Pétri 60 mm Falcon, les tapis cellulaires confluent sont infectés avec 50-100 unités formant plages (UFP) du virus; après 2 heures d'incubation à 37°, un milieu gélosé est coulé sur les cellules. Les plages d'infection virale apparaissent en clair dans le tapis coloré en rouge par le rouge neutre. La lecture des résultats par comptage des plages, se fait après 3 jours d'incubation à 37° pour le virus sindbis et après 4 jours pour le virus vaccinal. Les essais sur les autres souches virales mentionnées ont été réalisés par Mr. A. Zerial, Service Santé Rhone Poulenc, Centre Nicolas Grillet, Vitry-sur-Seine. Nous les remercions pour ces essais.

Condensation des chloro-4 acétyl-5 pyrimidines **6**, **13** et **18** avec les amines primaires.

Une solution aqueuse de 5 mmoles de la chloro-4 acétyl-5 pyrimidine voulue (**6**, **13** ou **18**) est chauffée à reflux pendant 4 heures avec 10 mmoles de l'amine: (amino-3 didésoxy-3,4- β -D.L-thréo-pentopyranoside de méthyle (**7**) (9), amino-3 didésoxy-3,4- α -D.L-thréo-pentopyranoside de méthyle (**9**) (9), *cis*-hydroxy-2 cyclohexylamine (**14**) (10,11,20) *trans*-amino-2 cyclohexanediol-1,3 (**17**) (21).

Après refroidissement du mélange réactionnel, le solide formé est essoré puis recristallisé dans le solvant indiqué sur le tableau III. Ainsi, à partir des amines **7**, **9** et **17** on obtient les pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines attendues, respectivement: didésoxy-3',4' O-méthyl-1' β -D.L-thréo-pentopyranosyl-3')-7 chloro-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **8a**, didésoxy-3',4' O-méthyl-1' α -D.L-thréo-pentopyranosyl-3')-7 chloro-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **10a**, et (*trans*-dihydroxy-2',6' cyclohexyl-1')-7 chloro-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **19a**. Dans le cas de l'amine **14**, on n'obtient pas le produit **16** mais l'intermédiaire non cyclisé: la chloro-4 acétyl-5 (*cis*-hydroxy-2' cyclohexylamino)-6 pyrimidine **15**.

La didésoxy-3',4' O-méthyl-1' β -D.L-érythro-pentopyranosyl-3')-7 chloro-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **12a** a été obtenue en chauffant pendant 2 heures à reflux dans le méthoxy-2 éthanol (50 ml), 7,5 g (36,5 mmoles) de la pyrimidine **6** et 4 g (36,5 mmoles) de l'amino-3 didésoxy-3,4 β -D.L-érythro-pentopyranoside de méthyle **11** (9) en présence d'un excès de tributylamine (7,5 g). Après évaporation du solvant sous pression réduite, **12a** cristallise dans l'éthanol. En ce qui concerne la (*trans*-dihydroxy-2',6' cyclohexyl-1')-7 hydroxy-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **19b**, elle a été obtenue suivant la technique précédente à partir de **13** (6) et de l'amine **17** (21) mais en chauffant à reflux pendant 30 heures. Enfin, le produit **19c** a été préparé dans les mêmes conditions à partir de l'amine **17** et de la pyrimidine **18** (6).

Tableau III

Substitution des chloro-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines **8a**, **10a**, **12a** et **19a**: méthode générale.

Le dérivé chloré (**8a**, **10a**, **12a** ou **19a** (5 mmoles)) en solution dans 30 ml de méthoxy-2 éthanol est chauffé au reflux pendant 18 heures en présence de 10 mmoles de benzylamine, de pyrrolidine, de paraméthylsulfonamide aniline (**22**) ou de pipéridine. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et, après addition de 20 ml d'eau, le mélange est extrait avec 50 ml de chloroforme. Les produits **8b**, **8d**, **8e**, **10d,e**, **12c,d** et **19c** ainsi obtenus sont recristallisés dans le solvant indiqué sur le tableau III.

(Didésoxy-3',4' O-méthyl-1' β -D.L-thréo-pentopyranosyl-3')-7 mercapto-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**8c**).

Une solution éthanolique (50 ml) de thiourée (15 mmoles) est chauffée à reflux pendant 24 heures en présence de 10 mmoles de **8a**. Le produit **8c** pur est obtenu par recristallisation dans le xylène.

(Didésoxy-3',4' O-méthyl-1' β -D.L-thréo-pentopyranosyl-3')-7 amino-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **8f**.

Le composé **8f** a été obtenu par réduction catalytique de **8b** en présence de charbon palladié à 30% dans l'acide acétique à 50°, avec agitation magnétique pendant 2 jours. Le produit attendu recristallise

dans le toluène.

(Didésoxy-3',4' *O*-méthyl-1' α -D,L-*thréo*-pentopyrannosyl-3')-7 amino-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **10b**.

Ce composé a été obtenu par chauffage à 100° de **10a** (10 mmoles), dans 100 ml de méthanol saturé en ammoniac, pendant 24 heures dans un tube scellé. **10b** recristallise dans l'éthanol en microcristaux incolores.

(Didésoxy-3',4' *O*-méthyl-1' α -D,L-*thréo*-pentopyrannosyl-3')-7 méthylamino-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **10c**.

Ce composé a été obtenu par chauffage de **10a** dans 100 ml de méthylamine aqueuse à 33%, dans les mêmes conditions que pour former **10b**. Il recristallise dans l'éthanol en aiguilles incolores.

(Didésoxy-3',4' *O*-méthyl-1' β -D,L-*érythro*-pentopyrannosyl-3')-7 amino-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **12b**.

Ce produit a été obtenu à partir de **12a** dans les conditions décrites pour synthétiser **10b**.

Chloro-4 acétyl-5 (*cis*-hydroxy-2' cyclohexylamino)-6' pyrimidine **15**.

Après la condensation de l'amine **14** effectuée suivant la méthode générale décrite, le produit **15** a été purifié sur colonne de silice (30 \times 1 cm) éluée avec le mélange acétate d'éthyle-éthanol 9-1 (V/V). Il recristallise dans l'hexane en microcristaux incolores; spectre de masse: 283 (4, M⁺); 266 (11, M—OH), 248 (44, M—Cl), 240 (16, M—COCH₃), 226 (9, M—CH₂COCH₃); ν cm⁻¹: 1760 (C=O); rmn ¹H (DMSO-d₆): δ 8,19 (s, 1, H2), 6,45 (d, 1, NH), 4,58 (d, 1, OH), 4,10-3,78 (m, 4, H1', H2', CH₂), 3,88 (CH₂), 2,20 (s, 3, COCH₃), 1,85-1,15 (m, 8, H3', H4', H5', H6').

(*cis*-Hydroxy-2' cyclohexyl-1')-7 chloro-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **16**.

Le composé **15** est chauffé à reflux dans le méthoxy-2 éthanol pendant 4 heures pour donner le produit **16** qui recristallise dans un mélange eau-éthanol, en paillettes incolores; rmn ¹H (DMSO-d₆): δ 8,50 (s, 1H, H2), 6,39 (qnr, 1, H5), 5,04 (d, 1, OH, JOH—H2' = 4,2 Hz), 4,72 (2t, 1, H1', JH1'ax—6'ax = 12,5 Hz), 3,96 (m, 1, H2'), 2,89 (q, 1, H6'ax), 2,61 (d, 3, CH₃), 1-2 (m, 7, H3', H4', H5', H6' eq).

(*trans*-Dihydroxy-2',6' cyclohexyl-1')-7 chloro-4 méthyl-6 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine **19a**.

Obtenu suivant la méthode générale, à partir de **17**, ce composé recristallise dans l'eau en microcristaux incolores; rmn ¹H (DMSO-d₆): δ 8,49 (s, 1, H2), 6,36 (qnr, 1, H5, JH5—CH₃ = 0,8 Hz), 4,73 (d, 2, OH, JOH—H2' = JOH—H6' = 6 Hz), 4,52 (m, 2, H2' et H6'), 3,67 (t, 1, H1', JH1'—H2' = JH1'—H6' = 9,6 Hz), 2,45 (dnr, 3, CH₃), 1,96-1,21 (m, 6, H3', H4', H5').

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

Cet article est dédié à Monsieur le Professeur E. Lederer à l'occasion de

son 75ème anniversaire.

(1) Cette étude a bénéficié d'un contrat de recherche libre de l'INSERM: CRL N° 813 013.

(2) E. De Clercq, J. Descamps, P. De Somer et A. Holý, *Science*, **200**, 563 (1978).

(3) G. B. Elion, P. A. Furman, J. A. Fyfe, P. De Miranda, L. Beauchamps et H. J. Schaeffer, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **74**, 5716 (1977).

(4) R. Vince et S. Daluge, *J. Med. Chem.*, **20**, 612 (1977).

(5) R. J. Suhadolnik, "Nucleosides as Biological Probes", John Wiley and Sons, New York, 1979.

(6) E. Bisagni, J. P. Marquet et J. André-Louisfert, *Bull. Soc. Chim. France*, 4338 (1969).

(7) J. P. Marquet, L. Montagnier, J. Gruet, J. D. Bourzat, J. André-Louisfert et E. Bisagni, *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.*, **6**, 427 (1971).

(8) E. Bisagni, J. P. Marquet et J. André-Louisfert, *Bull. Soc. Chim. France*, 1483 (1972).

(9) D. Descours, D. Anker, J. Y. Sollaud, J. Legheand, H. Pacheco et M. Chaire, *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.*, **14**, 67 (1979).

(10) E. Herranz et K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **43**, 2544 (1978).

(11) K. B. Sharpless, A. O. Chong et K. Oshima, *ibid.*, **41**, 177 (1976).

(12) M. L. Martin et G. J. Martin, "Manuel de Résonance Magnétique Nucléaire", Azoulay, ed, 1971.

(13) G. Descotes, F. Chizat et J. C. Martin, *Bull. Soc. Chim. France*, 2304 (1970).

(14) L. D. Hall, *Tetrahedron Letters*, 1457 (1964).

(15) M. F. Grenier-Loustalot, A. Lectard et F. Metras, *Org. Magn. Reson.*, **7**, 276 (1975).

(16) M. F. Grenier-Loustalot, A. Lectard et F. Metras, *ibid.*, **7**, 628 (1975).

(17) A. Saroni, D. Descours, D. Anker et H. Pacheco, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 765 (1978).

(18) R. U. Lemieux et B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.*, **43**, 1460 (1965).

(19) R. Dulbecco, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **38**, 747 (1952).

(20) L. Goodman, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **22**, 109 (1967).

(21) T. Suami, Y. Sato, Y. Fukai et Y. Sakota, *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 663 (1969).

(22) G. T. Morgan et J. A. Pickard, *J. Chem. Soc.*, **97**, 61 (1970).

(23) K. Onodera, S. Hirano et F. Masuda, *Carbohydr. Res.*, **7**, 27 (1968).

(24) Nous remercions M. M. C. Bosso (CERMAV, Grenoble, France) pour l'enregistrement des spectres de masse.

English Summary.

A new series of pseudonucleosides has been obtained by condensation of various aminopentopyranoses on a 4,6-dichloro-5-acetylpyrimidine. Cyclisation into pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine leads in one step to new tubercidin analogs. Some of them exhibit significant antiviral activity toward vaccinia virus and Sindbis virus.