



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 27361 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 00/00**
- (43) Date de publication : **01.06.2005**

---

(21) N° Dépôt : **27962**

(22) Date de Dépôt : **23.11.2004**

(71) Demandeur(s) :

- **BEN LARBI NAJIB**, Département de chimie, Faculté des sciences Dhar El-Mehraz FES (MA)
- **KERBAL ABDELALI**, Département de chimie, Faculté des sciences Dhar El-Mehraz FES (MA)
- **BEN-HADDA TAIBI**, Département de chimie, Faculté des sciences D'Oujda 60000 OUJDA (MA)
- **BENNANI BRAHIM**, DEPARTEMENT DE CHIMIE, ECOLE NORMALE SUPERIEURE BEN SOUDA FES (MA)

(72) Inventeur(s) : **BEN-HADDA TAIBI ; KERBAL ABDELALI ; BENNANI BRAHIM ; BEN LARBI NAJIB**

(74) Mandataire : **BRAHIM BENNANI**

---

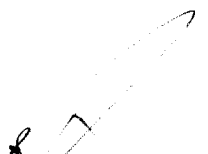
(54) Titre : **SYNTHESE ET APPLICATION DES SPIRO-ISOXAZOLINES COMME AGENTS ANTI-SIDA**

(57) Abrégé : Synthèse et Application des Spiro-isoxazolines comme Agents anti-SIDA Nous rapportons dans ce brevet la conception et l'activité antisidatique de certains dérivés spiroisoxazoline disubstitués en positions 3',4' ; sur la base d'une structure hypothétique de site pharmacophore conçue pour agir sur le site biologique inconnu du virus human immunodeficiency (HIV), responsable de la maladie du SIDA. L'évaluation anti-HIV in vitro de ces composés nous a permis d'identifier deux nouveaux inhibiteurs non-nucléosides efficaces contre le SIDA [IC50 (molaire) = 1-1.16 x 10<sup>-5</sup>], avec des valeurs de Concentration Effective (EC50) égale à 2.57-3.32 x 10<sup>-6</sup> molaire ce qui nous offre un Index Thérapeutique respectable TI = IC50/EC50 d'environ 3.5-4. Grâce au rôle principal du site pharmacophore spiranique, de structure générale [ X-(C)n-Y , avec X,Y = N, O , S et n = 2, 3]; ces composés Spiro-isoxazolines ont acquis une activité anti-SIDA potentielle qui reste gouvernée par des conditions géométriques et électroniques bien précises.

**Synthèse et Application des Spiro-isoxazolines comme Agents anti-SIDA**

**Abrégé :** Nous rapportons dans ce brevet la conception et l'activité antisidatique de certains dérivés spiroisoxazoline disubstitués en positions 3',4' ; sur la base d'une structure hypothétique de site pharmacophore conçue pour agir sur le site biologique inconnu du virus *human immunodeficiency (HIV)*, responsable de la maladie du **SIDA**. L'évaluation anti-HIV *in vitro* de ces composés nous a permis d'identifier deux nouveaux **inhibiteurs non-nucléosides efficaces** contre le **SIDA** [ $IC_{50}$  (molaire) =  $1-1.16 \times 10^{-5}$ ], avec des valeurs de **Concentration Effective** ( $EC_{50}$ ) égale à  $2.57-3.32 \times 10^{-6}$  molaire ce qui nous offre un **Index Thérapeutique** respectable  $TI = IC_{50}/EC_{50}$  d'environ 3.5-4. Grâce au rôle principal du site pharmacophore spiranique, de structure générale [ X-(C)<sub>n</sub>-Y , avec X,Y = N, O , S et n = 2, 3]; ces composés Spiro-isoxazolines ont acquis une activité anti-SIDA potentielle qui reste gouvernée par des conditions géométriques et électroniques bien précises.

**Mots Clés :** Spiro-Isoxazolines, **SIDA**, Design, Site Pharmacophore.



## Synthèse et Application des Spiro-isoxazolines comme Agents anti-SIDA

### Introduction :

Sans compter les personnes atteintes du VIH, en mai 1998, à Canada, par exemple, on dénombrait 20000 personnes diagnostiquées comme étant atteintes du sida juste au Canada. Cependant, les cas de sida augmentent dans les autres pays du reste du monde d'année en année, probablement en raison du manque du traitement adéquat souvent trop coûteux pour les personnes atteintes du VIH appartenant aux pays en voie de développement. On compte chaque année entre 3000 et 5000 nouveaux cas d'infection juste au Canada et ceux-ci continuent de croître. D'où l'intérêt de rechercher de nouveaux agents anti-HIV, autre que l'AZT, bon marché et moins toxiques.

Les composés ayant une structure spiranique ont des propriétés biologiques intéressantes : certains sont utilisés comme des herbicides non toxiques (Kobayashi, J. et Coll ; *Tetrahedron*, **1991**, 47, 6617), comme des régulateurs de croissance des plantes et mieux encore comme agents antitumoraux (Smietana, M., et Coll. ; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1291-1294). D'autres se sont avérés d'excellents inhibiteurs de la croissance du virus *human immunodeficiency* (HIV), responsable de la maladie de SIDA (Balzarini, J., et Coll ; *J. Biological Chemistry*, **1992**, 267, 17, 11831-11838). Des dérivés de la chroman-4-one sont des précurseurs pour la synthèse des produits naturels actifs tels que la Brazilline, la Hematoxyline, le Ripariochromène, la Clausenine, la Calonlide A et l'Inophyllum (Ellis, G. P., et Coll. ; (1997): *Chromenes, Chromanones & Chromones*, edit by G. P. Ellis. New York: John Wiley and Sons, Inc.) et (Chenera, B., et Coll.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5605-5606). L'importance pharmacologique diverse des Spiroisoxazolines à noyau chroman-4-one, nous a incité à synthétiser des composés analogues à noyau isothiochroman-4-one et à étudier leur activité **anti-SIDA**. Nous rapportons dans ce brevet, une nouvelle série d'agents **anti-SIDA** non toxiques.

**Intérêt du brevet :** La présente invention fournit les intermédiaires utiles pour la synthèse des dérivés spiraniques de l'isoxazoline **SO** qui sont de nouveaux inhibiteurs potentiels du virus de l'immunodeficiency humain (HIV). Plus en particulier, l'invention fournit des méthodes pour préparer un 3,4-diaryl-isoxazoline dérivé spiranique représenté par formule **SO** en combinant l'isoxazoline disubstitué en positions 3,4 avec un motif bicycliques de type: Chromanone, isochromanone, thiochromanone ou isothiochromanone. Les deux aryls sont deux phenyls indépendamment substitués par des groupements donneur ou accepteur d'électron ; acyl, alkyloxy-carbonyl, arylalkyloxy-carbonyl, aryloxy-carbonyl, alkylaminocarbonyl, arylalkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkyl, arylalkyl, aryl, alkylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, azidure ou arylsulfonyl.

**Exemple de Synthèse :** Dans un erlenmeyer équipé d'une ampoule à additionner, placé dans un bain de glace-sel, on introduit 2.6 g (10 mmole) de la 3-tolyl-isothiochroman-4-one et 1.8 g (12 mmole) de la *para*-méthoxybenzaloxime dans 20 ml de chloroforme. A l'aide de l'ampoule à additionner, 10 ml d'une solution d'hypochlorite de sodium (NaOCl) à 24° chlorométrique (eau de Javel à 24°) sont ajoutées goutte à goutte sous une agitation magnétique qui est maintenue une heure après la fin de l'addition. Après l'élimination de la phase aqueuse, la phase organique est lavée plusieurs fois avec de l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Après recristallisation du résidu obtenu dans l'éthanol après élimination du solvant, on obtient 4 g d'une poudre jaunâtre, avec un excellent rendement (Rdt = 90%). Les composés Spiro-iso-oxazolines sont stables à température ambiante. Leur structure a été déterminée par spectroscopie IR, RMN (<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C) et par spectrométrie de masse. Les structures cristallographiques et les calculs des propriétés physico-chimiques (répartition des charges- $\pi$ , cLogP) des produits synthétisés fournissent des informations complémentaires pour mieux expliquer et même prévoir le degré des interactions médicament/ cible biologique (virus HIV).

### Revendications

- 1- Procédé de préparation d'une série de Spiro-isoxazolines à partir des arylidène-thiochromanones et des arylnitriloxydes.
  - 2- Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que les arylidène-thiochromanones sont de type iso-thiochroman-4-ones ou thiochroman-4-ones .
  - 3- Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que les Spiro-isoxazolines sont des agents **anti-SIDA**.
  - 4- Procédé selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'Index Thérapeutique (TI) est supérieur à 4.
  - 5- Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce qu'on peut remplacer les thiochromanones par des molécules oxygénées analogues, les chromanones et les iso-chromanones ou azotées analogues, les dihydro-quinolones et les dihydro-isquinolones.
  - 6- Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que les précurseurs arylidène-iso-chromanones et arylidène-isothiochromanones sont substitués en positions 6 et 7.
  - 7- Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que les réactifs arylnitriloxydes sont substitués en position 4.
  - 8- Procédé selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que le noyau isoxazolinique est remplacé par le noyau pyrazolinique dans les composés spiraniques synthétisés.
  - 9- Toutes autres applications thérapeutiques humaine (Tuberculose et Cancer), concernant les composés spiraniques décrits dans les revendication de 1 à 8.
-