

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 15107

(54) (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine, ses dérivés et leur procédé de préparation.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 407/04; A 61 K 31/495.

(22) Date de dépôt..... 6 septembre 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : HU, 7 septembre 1981, n° 2571/81.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 12 du 25-3-1983.

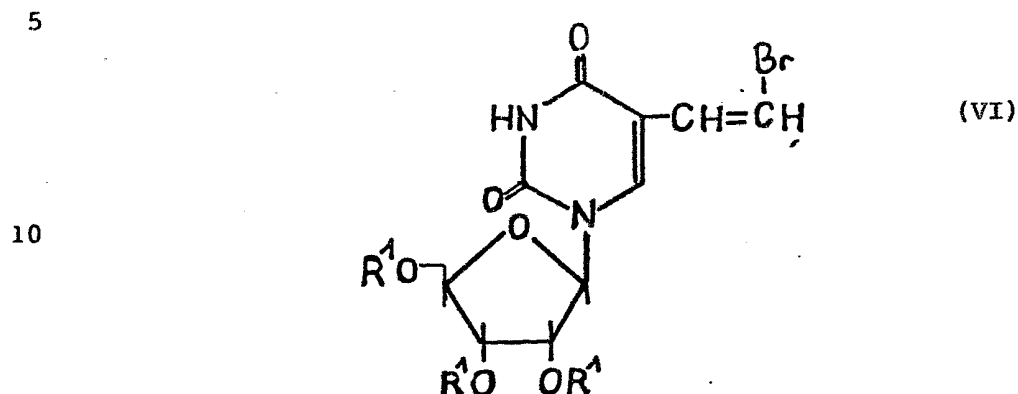
(71) Déposant : EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR, société régie par les lois en vigueur en Hongrie. — HU.

(72) Invention de : Anna Szabolcs, née Borbás, László Otvös, János Sági, Attila Szemző, Mária Peredy, née Kajtár, István Horváth, István Koczka, Casilla Rétháti, Pál Iván, Ildikó Fritzsche, née Lukács et János Nagy.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Ores,
6, av. de Messine, 75008 Paris.

La présente invention est relative à un nouveau composé, à savoir la (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine, à ses dérivés et à un procédé pour sa préparation et celle de ses dérivés. Les nouveaux composés correspondent à la formule générale (VI) ci-après :



dans laquelle :

- 15 R¹ représente un atome d'hydrogène, un groupe alcanoyle comportant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe benzoyle éventuellement substitué en position para- par un alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou par un halogène.

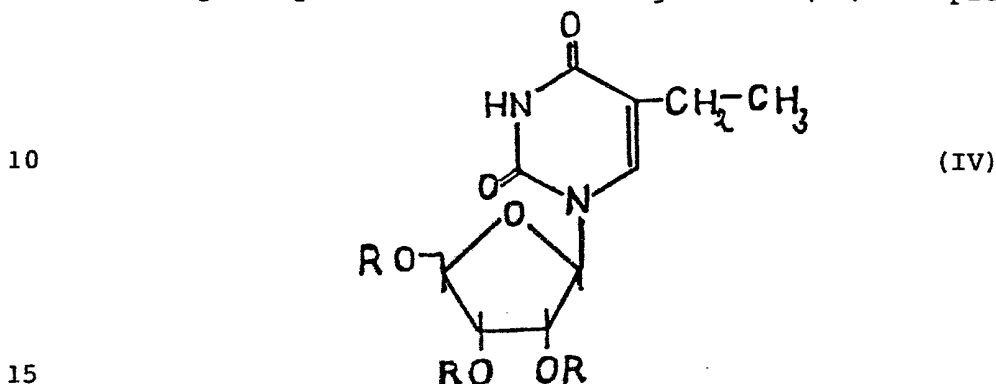
On sait par la littérature que les 2'-désoxynucléosides de la base uracile substituée en 5- présentent une action antivirale significative aussi bien in vitro qu'in vivo. [Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol., 2, 253 (1980)]. Parmi les nucléosides connus, les 2'-désoxynucléosides du (E)-5-(2-bromovinyl)-uracile présentent en particulier une action antiherpétique remarquable (c'est-à-dire une action contre les virus de l'Herpès simplex). [Proc. Natl. Acad. Sci. USA vol. 76 6, 2947 (1979)].

Il est également connu par la littérature que parmi les nucléosides substitués en position 5-, par une chaîne alkyle inférieure, seuls les désoxyribonucléosides présentent une action antiherpétique significative, tandis que les ribonucléosides correspondants sont pratiquement sans action [Chem. Pharm. Bull. 18, 261 (1970)].

La Demanderesse a à présent trouvé de façon inattendue et surprenante que le ribonucléoside du (E)-5-(2-bromovinyl)-uracile présente une action antiherpétique aussi forte que le

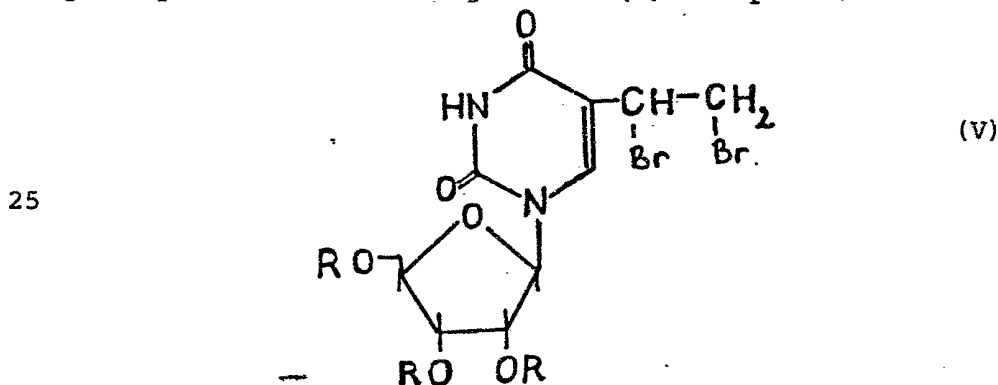
2'-désoxy-ribonucléoside, mais qu'il est moins toxique que ce dernier.

La Demanderesse a en outre trouvé que le nouveau nucléoside et ses dérivés peuvent être préparés de façon avantageuse par bromation des dérivés de la 2'3'5'-tri-O-acyl-5-éthyluridine qui répondent à la formule générale (IV) ci-après :



dans laquelle R peut avoir toutes les significations de R¹, à part celle de l'hydrogène.

laquelle bromation est suivie d'une déshydrohalogénéation, et, éventuellement d'une désacylation du dérivé dibromé obtenu, 20 qui répond à la formule générale (V) ci-après :



30 dans laquelle R peut avoir toutes les significations de R¹, à part celle de l'hydrogène. Les dérivés de 2'3'5'-tri-O-acyl-5-éthyluridine de formule générale (IV) peuvent être obtenus d'une manière simple, avec un bon rendement, par voie de synthèse à partir du 5-éthyluracile. La préparation des composés de départ 35 de formule (IV) ainsi que leur transformation en les composés

de formule (VI) conformes à l'invention sont représentés dans le schéma réactionnel annexé.

La présente invention a en conséquence pour objet un procédé de préparation de la (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine et
5 de ses dérivés de formule générale (VI) dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène, un groupe alcanoyle comportant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe benzoyle éventuellement substitué en position para- par un alkyle comportant de 1
10 à 4 atomes de carbone ou un halogène. Ce procédé se caractérise en ce que l'on fait réagir la 2'3'5'-tri-O-acyl-5-éthyluridine de formule générale (IV) dans laquelle R peut avoir toutes les significations de R à part celle de l'hydrogène, avec du brome élémentaire et en ce que l'on réalise la déshydrohalogénéation du dérivé dibromé de formule générale (V)
15 obtenu, dans lequel R peut avoir toutes les significations de R¹ à part celle de l'hydrogène, et en ce qu'on le désacyle éventuellement.

Selon un mode de réalisation préféré du procédé qui fait l'objet de la présente invention, l'on réalise la bro-
20 mation des composés de formule générale (IV) dans un solvant organique halogéné, de préférence dans du dichlorométhane, du dichloréthane ou du tétrachlorure de carbone, sous rayonnement UV et l'on compte de préférence 2,5 moles de brome pour 1 mole de composé de formule générale (IV). Le dérivé dibromé de formule générale (V) obtenu peut être isolé, mais on peut également le déshydrohalogéner sans isolement intermédiaire dans un
25 solvant organique halogéné ou dans de l'acétate d'éthyle, à l'aide d'une base tertiaire introduite en excès, telle que de la triéthylamine de préférence, et on peut ultérieurement, le cas
30 échéant, le désacyler dans un alcool inférieur à l'aide d'un alcoolate alcalin inférieur.

L'action antivirale des composés conformes à la présente invention est démontrée en prenant pour exemple la (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine. Les examens qui ont été entrepris
35 se fondent sur les considérations suivantes.

La majeure partie des analogues de nucléosides à action antivirale connus dans la littérature ont vraisemblablement une action antivirale en raison du fait qu'ils paralysent le fonctionnement de la cellule-hôte et que de ce fait, les virus ne peuvent pas se multiplier dans la cellule. (Il est connu que les virus requièrent pour se multiplier une cellule-hôte qui fonctionne sans gêne).

Il fallait tout d'abord trouver une méthode à l'aide de laquelle l'action des composés sur les cellules et sur les tissus d'animaux à sang chaud et de l'homme in vitro puisse être déterminée avec précision, sensibilité et objectivité [Toxicology 16, 59 (1980)]. L'on peut en outre déterminer à l'aide de cette méthode, à partir des valeurs mesurées, par le calcul, la concentration du composé étudié dans le liquide de la culture de tissus, laquelle ne provoque pas encore une altération mesurable ou décelable. Cette concentration est désignée par CT_0 . Un composé est spécifique à l'égard des virus, c'est-à-dire qu'il convient particulièrement bien en thérapeutique, lorsqu'il inhibe à la concentration CT_0 ou à une concentration encore plus faible, la multiplication des virus dans le tissu, car la toxicité aiguë d'un tel composé vis-à-vis de l'homme et des animaux à sang chaud est probablement faible.

Il est caractéristique qu'en ce qui concerne les composés décrits comme actifs à l'égard des virus dans la littérature, la valeur de toxicité CT_0 indiquée plus haut, ou bien n'est pas indiquée, ou bien utilise des solutions indiquées comme étant "antivirales", dont la concentration est plus élevée que CT_0 . Au cours d'expérimentations auxquelles s'est livrée la Demanderesse, le composé conforme à l'invention, à savoir la (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine et le composé connu sous le nom de (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-désoxyuridine [Tetrahedron Letters No 45, 4415-4418 (1979)] ont été testés et comparés l'un à l'autre. Ces deux composés présentent à la concentration CT_0 une action antivirale prononcée, toutefois, de façon inattendue, la toxicité de la (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine est

considérablement plus faible que celle du dérivé désoxy.

Le tableau I qui va suivre donne l'activité de ces composés à l'égard des virus.

Tableau I

5 L'activité d'analogues de nucléosides sur la multiplication de virus dans des cultures de cellules à des concentrations CT_0 .

10	Composé	S o u c h e s d e v i r u s			
		Herpès simpl. ¹	Adéno ²	Rubeola ³	Influenza ⁴
	A	++++	O	O	O
	B	++++	O	O	O
	C	O	-	-	O
15	D	O	-	-	O

Explication des symboles

A = (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine

B = (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-désoxyuridine

C = 5-iodo-2'-désoxyuridine

20 D = 5-iodo-2'-citidine

++++ = action d'inhibition importante sur la multiplication

O = sans action

- = non examiné

1 = type 1, dans une culture de cellules HeLa

25 2 = type 5, dans une culture de cellules Hep-2

3 = souche Judith, dans une culture de cellules Rk-13

4 = souche AO PR8, sur membrane chorioallantoïde

La (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine s'est avérée très active à l'égard d'Herpès simplex type 1. Dans les cultures de
 30 tissus qui contenaient la (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine à une concentration de CT_0 , la quantité de virus mesurée en $TCID_{50}$ (concentration détruisant 50 % de la culture) est beaucoup plus faible que dans les éprouvettes-témoins ne contenant pas de substances actives. La différence entre les logarithmes des
 35 titres en virus peut être considérée comme une mesure objective

de l'action inhibitrice exercée par le composé sur la multiplication des virus. Les résultats des essais également entrepris avec la (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-désoxyuridine et la (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine sont réunis dans le tableau II qui va suivre.

Le tableau II contient les résultats de plusieurs essais indépendants et les valeurs moyennes qui en résultent. Le virus étudié a été l'Herpès simplex type 1. On a utilisé comme culture de cellules les HeLa en milieu de Eagle préparé à partir d'une solution de Earle (lequel milieu contient 2 % de sérum de veau ; Eagle, H. : amino acid metabolism in mammalian cell cultures, Science 130, 432).

Composé A = (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine

Composé B = (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-désoxyuridine

Tableau II

Action inhibitrice d'analogues de nucléosides sur la multiplication de virus

	Témoin log TCID ₅₀ (0,1 ml)	Composé A log TCID ₅₀ (0,1 ml)	Δ log TCID ₅₀	Témoin log TCID ₅₀ (0,1 ml)	Composé B log TCID ₅₀ (0,1 ml)	Δ log TCID ₅₀
20	6,0	2,77	3,23	5,83	2,5	3,33
	5,83	2,5	3,33	5,5	1,66	3,84
	5,75	2,5	3,25	6,0	2,22	3,78
25	6,0	3,0	3,0	5,83	2,66	3,17
	5,66	2,5	3,16			
	6,0	3,0	3,0			
	5,5	2,33	3,17			
30	Valeurs moyennes					
	5,82	2,66	3,16	5,79	2,26	3,53

L'activité des deux composés à l'égard des virus est sensiblement identique (la différence des Δlog CTID₅₀-3,16 et 3,53- est faible).

La (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine se distingue de nombreux nucléosides antiviraux décrits dans la littérature en particulier par le fait que son action nuisible sur les cultures de tissus est plus faible. C'est ce que montrent également les valeurs de cytotoxicité comparées qui ont été réunies dans le tableau III qui va suivre.

Tableau III

Valeurs de la cytotoxicité à 50 % (CT_{50}) et de la concentration non toxique (CT_0) d'analogues de nucléosides déterminées sur différentes cultures de cellules, exprimées en log $\mu\text{g/ml}$.

Composé	L i g n é e c e l l u l a i r e							
	HeLa		RK-13		BHK-21		Vero	
	CT_{50}	CT_0	CT_{50}	CT_0	CT_{50}	CT_0	CT_{50}	CT_0
A	2,6	2,0	2,7	1,6	2,7	2,1	2,6	2,0
B	2,4	1,6	2,9	1,3	2,9	2,5	2,5	1,6
C	1,3	-1,4	1,9	0,7	0,8	-1,0	1,6	-1,5
D	0,9	-2,0						

A = (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine

B = (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-désoxyuridine

C = 5-iodo-2'-désoxyuridine

D = 5-iodo-2'-désoxycitidine

Dans le cadre de l'expérimentation avec l'Herpès simplex type 1 dans une culture de cellules HeLa, on a obtenu pour la (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine un indice thérapeutique de $10^{1,8} = 63$, à partir de la valeur, rapportée au témoin, exerçant une action d'inhibition à 50 %.

La faible toxicité de la (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine à l'égard des tissus est également confirmée par des essais entrepris sur des souris pour déterminer la toxicité aigüe (DL_{50})

Tableau IV

Toxicité aiguë sur des souris (solvant : eau contenant 20 % de diméthylformamide) au bout de 24 heures

5	M o d e d'administration	D o s e mg/kg	Rapport décès/Traitées	
			Composé A	Composé B
	Voie intraveineuse	300 ⁺)	0/5	1/5
10	Voie intrapéritonéale	1000 ⁺⁺)	4/5	5/5
		750	0/5	2/5
		500	0/5	0/5
	Voie orale	1000 ⁺⁺)	0/5	0/5
		1500 ⁺⁺)	0/5	0/5

15 +) La recherche de la toxicité par voie intraveineuse a été limitée par la solubilité dans l'eau du composé.

 ++) Suspensions aqueuses du composé, préparées en utilisant du monooléate de polyoxyéthylènesorbitol ("Tween 80") et de la carboxyméthylcellulose.

20 Les préparations médicamenteuses telles qu'injections, baumes, comprimés, etc, préparées d'une manière connue en utilisant la (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine comme constituant actif, peuvent être utilisées non seulement localement, mais également par voie systémique, pour traiter les maladies provo-
25 quées par l'Herpès simplex type 1.

 Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de la description qui va suivre.

 L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément
30 de description qui va suivre qui se réfère à des exemples de préparation des composés conformes à la présente invention.

 Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples de mise en œuvre, sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en au-
35 cune manière une limitation.

Exemple 1

2'3'5'-tri-O-benzoyl -(E)-5-(2-bromovinyl)-uridine,
(formule VI, R¹ = benzoyl)

56,0 g (0,095 mole) de 2'3'5'-tri-O-benzoyl-5-éthyl-
5 uridine sont dissous dans 400 ml de dichlorométhane anhydre
en chauffant légèrement. Le chauffage est interrompu. 34,15 g
(11 ml) de brome sont ajoutés à la solution en l'espace de 20
à 25 minutes, sous un courant d'azote et un rayonnement ultra-
violet. Une fois l'addition du brome terminée, l'on interrompt
10 la source de lumière ultra-violette et l'on fait bouillir le
mélange réactionnel durant 30 à 40 minutes au reflux. L'on é-
limine ensuite le solvant et l'acide bromhydrique qui s'est
formé, sous vide. Le sirop jaune pâle résiduel est dilué par
20 ml de dichlorométhane anhydre, puis à nouveau évaporé. Le
15 résidu est alors dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle an-
hydre, on ajoute goutte-à-goutte à la solution, 15 ml de tri-
éthylamine, sous agitation constante, on sépare par filtra-
tion le bromhydrate de triéthylamine qui s'est déposé, on le
lave sur le filtre avec 2 x 20 ml d'acétate d'éthyle. On réu-
20 nit le filtrat aux eaux de lavage et on évapore sous vide. On
obtient 63,0 g (100 %) d'une mousse solide, comme résidu d'évaporation.
Après trituration avec de l'éthanol, on obtient des cristaux
blancs qui fondent à 160-170°. Le produit peut, si on le dé-
sire, être directement désacylé.

25 La 2'3'5'-tri-O-benzoyl-5-éthyl-uridine qui sert de
matière première peut être obtenue de la façon suivante :

a) 2,4-bis(O-triméthylsilyl)-5-éthyl-uracile (formule
II)

On ajoute 80 ml (0,50 mole) de 1,1,1,3,3,3-hexaméthyl-
30 disilasane à 40 g (0,285 mole) d'éthyluracile (formule I)
préalablement séché sous vide à 150°C. On fait bouillir au re-
flux pendant 24 heures le mélange réactionnel en l'absence
d'humidité. La solution limpide obtenue est évaporée à la pres-
sion atmosphérique. On obtient comme résidu d'évaporation un
35 sirop épais qui est soumis à une distillation sous vide.

Rendement : 78,95 g (97 %);

Point d'ébullition : 134°C/1733 pa

b) 1-0-Acétyle-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribose (formule III)

On dissout 60 g (0,4 mole) de D-ribose dans 1280 ml de
5 méthanol anhydre. On ajoute à cette solution 34 ml d'acide
chlorhydrique méthanolique à 11,2 %. Le mélange réactionnel
est abandonné pendant 20 heures à la température ambiante en
l'absence d'humidité. On neutralise ensuite le mélange par
120 ml de pyridine et on l'évapore sous vide à 30-40°C. On
10 ajoute encore 120 ml de pyridine au résidu et on l'évapore à
nouveau. Le sirop jaune pâle visqueux obtenu est dissous dans
un mélange de 304 ml de pyridine et 320 ml de chloroforme. On
ajoute au mélange, tout en assurant le refroidissement à l'ai-
de de glace, 233,8 ml de chlorure de benzoyle fraîchement dis-
15 tillé puis on laisse reposer pendant une nuit au réfrigérateur.
Le lendemain, on verse le mélange sur de la glace, et on décompo-
se de cette manière le chlorure de benzoyle en excès. On sépare
alors les phases l'une de l'autre. La phase aqueuse est extraite par
2 x 160 ml de chloroforme, les extraits chloroformés sont réu-
20 nis, lavés à l'aide de 200 ml d'eau, séchés sur du sulfate de
sodium anhydre et évaporés sous vide à 30-40°C. Après addition
de 100 ml de toluène, on évapore à nouveau. Après élimination
des traces de solvant, on obtient une huile rouge. Celle-ci
est dissoute dans un mélange de 96 ml d'acide acétique glacial
25 et de 224 ml d'anhydride acétique, on ajoute lentement à cette solution
32 ml d'acide sulfurique à 95-97 % en l'espace de 2 à 3 heures,
sous agitation intense et en assurant le refroidissement par
de la glace, puis on laisse reposer pendant une nuit au réfri-
gérateur. Le lendemain, on verse le mélange sur de la glace et
30 on sépare l'eau des cristaux huileux qui se sont déposés, par
décantation. Les cristaux sont triturés avec 500 ml d'eau, le
liquide est à nouveau décanté, puis l'on triture à nouveau
avec 200 ml de méthanol à 50-80 %, et enfin, on filtre. Le produit
brut est recristallisé dans 2,5 litres de méthanol. On obtient 126,5 g
35 (63,0 %) du produit qui fond à 131°C.

c) 2'3'5'-tri-O-benzoyl-5-éthyl-uridine (formule IV)

On dissout 48,1 g (0,095 mole) de 1-O-acétyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-D-ribose (de formule III) dans 1690 ml de dichlorométhane. On ajoute à cette solution, sous agitation, une solution de 33,7 g (0,118 mole) de 2,4-bis(0-triméthylsilyl)-5-éthyl-uracile (de formule II) et de 14 ml de chlorure d'étain (IV) dans 110 ml de dichlorométhane. L'on agite le mélange réactionnel durant 2 à 3 heures, puis on le laisse reposer pendant 24 heures à la température ambiante. On extrait

alors le mélange en le secouant avec 2300 ml d'une solution saturée aqueuse de carbonate acide de potassium. La phase organique est séparée, séchée et évaporée sous vide. Le résidu cristallin blanc est recristallisé dans 250 ml d'éthanol.

Rendement : 53,5 g (95 %)

Point de fusion : 155-156°C.

L'on obtient les produits suivants en procédant comme décrit à l'exemple 1 :

Exemple N°	Produit	Constantes physiques
2	2'3'5'-tri-O-acétyl-(E)-5-(2-bromovinyl)-uridine	P ^t F. 145,5°C
3	2'3'5'-tri-O-(p-chlorobenzoyl)-(E)-5-(2-bromovinyl)-uridine	P ^t F. 187-188°C
4	2'3'5'-tri-O-octanoyl-(E)-5-(2-bromovinyl)-uridine	P ^t E. 98-105°C/133,3 Pa
5	2'3'5'-tri-O-(p-méthylbenzoyl)-(E)-5-(2-bromovinyl)-uridine	P ^t F. 209°C

Les composés de départ pour l'obtention des produits selon les exemples 2-5 sont obtenus en procédant comme décrit à l'exemple 1.

Exemple 6

(E)-5-(2-bromovinyl)-uridine (de formule VI, R¹ = H)

On ajoute 250 ml de méthylate de sodium 0,5 N et 250 ml de méthanol anhydre à 65,5 g (0,11 mole) de 2'3'5'-tri-O-benzoyl -(E)-5-(2-bromo-vinyl)-uridine (produit brut de l'exemple 1). Le mélange réactionnel est soumis à agitation 5 durant 3 heures à la température ambiante. Dans le cas où il se forme un précipité, celui-ci est séparé par filtration. La valeur de pH de la solution limpide est ajustée à 5-6 à l'aide de résine échangeuse d'ions "Dowex 50 H⁺", puis la résine est éliminée par filtration et lavée par 2 x 100 ml de 10 méthanol. Le filtrat et les eaux de lavage sont réunis puis évaporés sous vide. On ajoute de l'éthanol et du benzène au résidu et on l'évapore à nouveau. Après trituration du résidu avec de l'éther, on obtient 33 g de produit brut que l'on recristallise tout d'abord dans de l'eau, puis dans de l'étha- 15 nol.

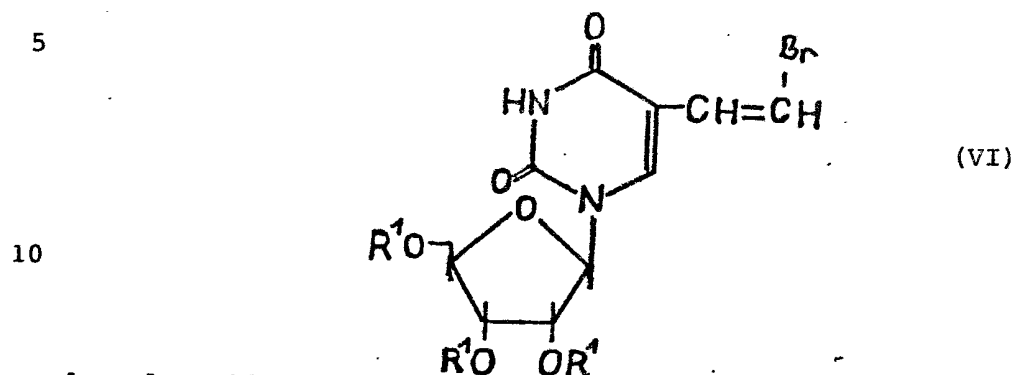
Rendement : 28 g (71,7 %)

Point de fusion : 165-167°C.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, 20 de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

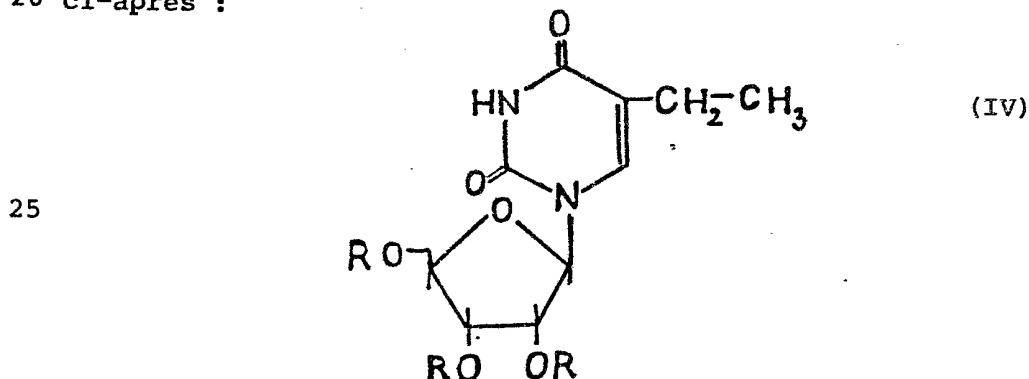
R E V E N D I C A T I O N S

1. Procédé de préparation de (E)-5-(2-bromovinyl)-
uridine et de ses dérivés, de formule générale (VI) ci-après :



dans laquelle :

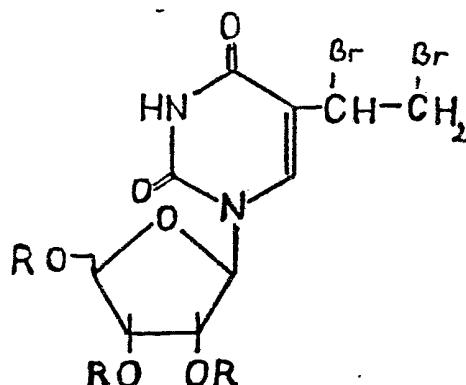
R^1 représente de l'hydrogène, un groupe alcanoyle comportant
15 de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe benzoyle éventuel-
lement substitué en position para- par un atome d'halogène ou
un alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone,
lequel procédé est caractérisé en ce que l'on fait réagir des
2'3'5'-tri-O-acyl-5-éthyl-uridines de formule générale (IV)
20 ci-après :



30 dans laquelle R peut avoir toutes les significations de R^1 ,
à part l'hydrogène,
avec du brome élémentaire et en ce que l'on déshydrohalogène le
dérivé dibromé obtenu, qui répond à la formule générale (V) ci-
après :

14

5



(V)

10

dans laquelle R peut avoir toutes les significations de R¹ à part l'hydrogène, puis on le désacyle éventuellement.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on réalise la bromation sous rayonnement UV, dans un solvant organique halogéné, de préférence dans du dichlorométhane, du dichloréthane ou du tétrachlorure de carbone.

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que le dérivé dibromé de formule générale (V) est déshydrohalogéné à l'aide d'une base tertiaire, telle que la triéthylamine de préférence.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'on réalise la déshydrohalogénéation dans de l'acétate d'éthyle ou dans un solvant organique halogéné tel que le dichlorométhane de préférence.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on réalise la désacylation éventuelle dans un alcool inférieur, à l'aide d'un alcoolate alcalin inférieur.

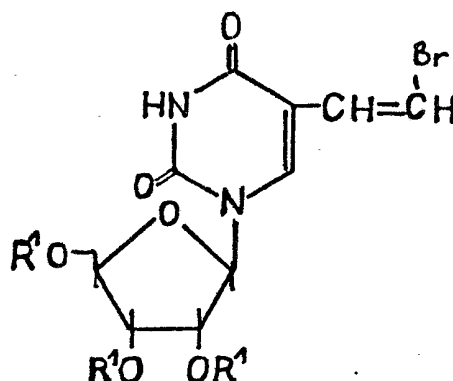
6. La (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine et ses dérivés, de formule générale (VI) ci-après :



15

5

10



(VI)

dans laquelle :

R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcanoyle comportant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupe benzoyle éventuellement substitué en position para- par un atome d'halogène ou un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone.

7. La (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine de formule (VI) selon la revendication 6.

8. La 2'3'5'-tri-O-acétyl-(E)-5-(2-bromovinyl)-uridine de formule (VI) selon la revendication 6.

9. Médicaments antiviraux, caractérisés en ce qu'ils contiennent de la (E)-5-(2-bromovinyl)-uridine ou ses dérivés de formule générale (VI) dans laquelle la signification de R est la même que dans les revendications 1 à 6 respectivement.

