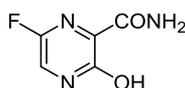


Фавипиравир – современный противовирусный препарат: синтез и модификации

Юлия А. Титова^{1*}, Ольга В. Федорова¹

¹ Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620108, Россия
e-mail: titova@ios.uran.ru

Поступило 27.02.2020
Принято после доработки 7.05.2020



Рассмотрены пути синтеза, а также модификации молекулы современного перспективного противовирусного препарата фавипиравир. Обобщены литературные данные за последние 10 лет.

Ключевые слова: осельтамивир, пиазин, рибонуклеозид, фавипиравир, коронавирус, противовирусная активность.

Фавипиравир (Т-705, 3-гидрокси-6-фторпиразин-2-карбоксамид) является новым противовирусным низкомолекулярным соединением. Из-за своей активности против широкого спектра семейств РНК-содержащих вирусов (все штаммы вирусов гриппа А, В, С, ареновирус, буньявирус, флавивирус, альфавирус, норовирус,¹ вирусы Зика, Усугу² и Эбола³), общей хорошей переносимости у людей и высокого барьера к развитию устойчивости фавипиравир имеет многообещающие перспективы применения в мировой медицинской практике. Более того, представитель китайской фармацевтической компании Zhejiang Hisun Pharmaceutical заявил, что компания получила от властей страны разрешение продавать фавипиравир в качестве потенциального лекарства от коронавируса.⁴

Синтез фавипиравира

Впервые фавипиравир (1) синтезирован в 2000 г. по схеме, состоящей из семи стадий. В качестве исходного

соединения использована 3-аминопиразин-2-карбоновая кислота (2). Стадия аминирования катализируется дорогостоящим (*S*)-(-)-2,2'-бис(дифенилфосфин)-1,1'-бинафтилом ((*S*)-BINAP), фторирование протекает с применением высококоррозионноактивного реагента Олаха, а общий выход реакции примерно 0.44%⁵ (схема 1).

В последующие годы были разработаны улучшенные методики синтеза фавипиравира (1). В частности, предложен четырехстадийный метод синтеза фавипиравира (1) из коммерчески доступной 3-гидрокси-пиразин-2-карбоновой кислоты (3), которую подвергают этерификации и амидированию. После нитрования пиразинового цикла проводят восстановление нитрогруппы в присутствии никеля Ренея, что позволяет сократить количество побочных продуктов. После замещения аминогруппы на атом фтора общий выход целевого продукта 1 составляет 8%⁶ (схема 2).

Китайские ученые предложили методику синтеза фавипиравира (1) через ключевой интермедиат – метил-

Схема 1

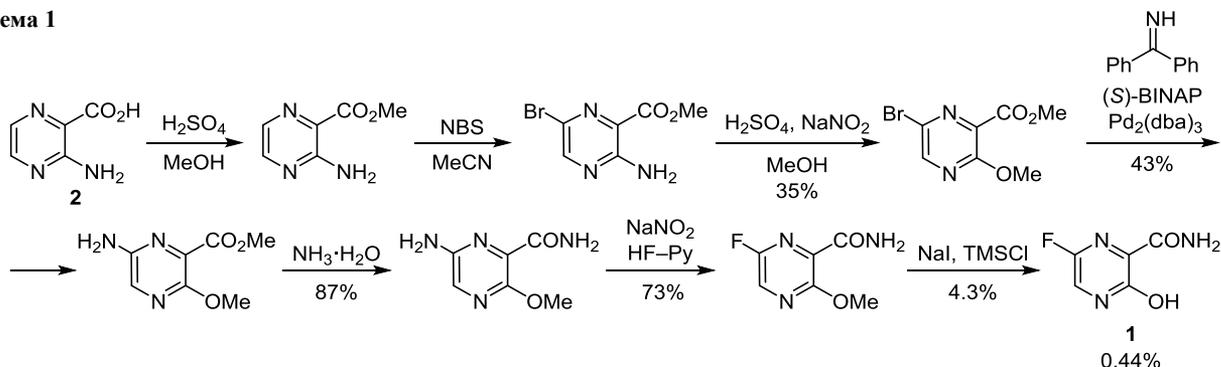
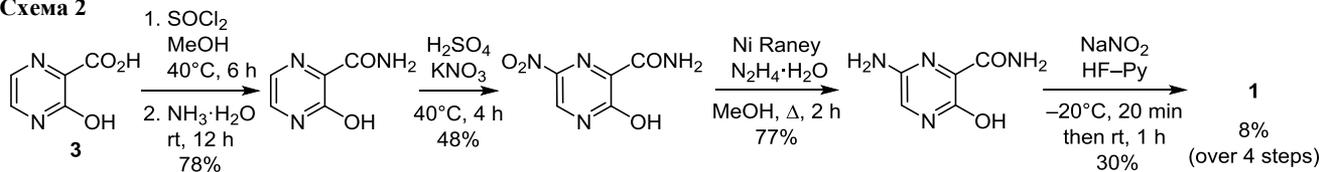
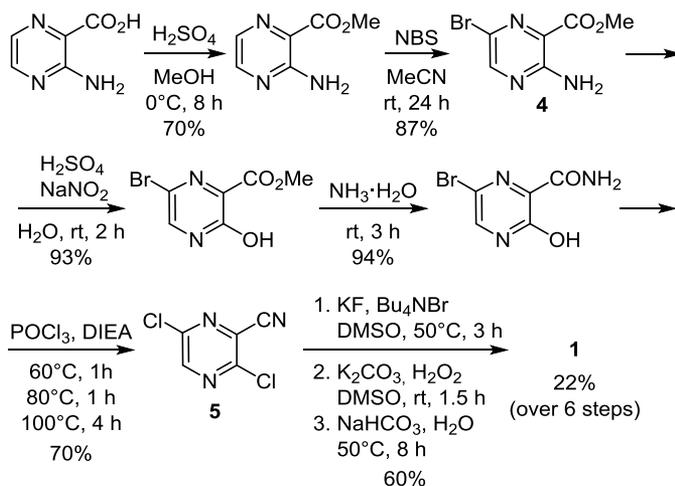


Схема 2



3-амино-6-бромпиразин-2-карбоксилат (4). Авторы утверждают, что чем чище это соединение, тем проще получить 3,6-дихлорпиразин-2-карбонитрил (5). Также было продемонстрировано замещение атома хлора на атом фтора, гидролиз и аминолит нитрильной группы в одну стадию⁷ (схема 3).

Схема 3



Описано получение фавипиравира (1) из пиразин-2-амин (6) через региоселективное хлорирование пиразинового цикла, бромирование, катализируемое

палладием цианирование, диазотирование и хлорирование Зандмейера. Последующее нуклеофильное фторирование, гидролиз нитрила и замещение атома фтора на гидроксильную группу приводят к образованию целевого продукта 1 с выходом 12–18% в зависимости от условий проведения первой стадии синтеза⁸ (схема 4).

Предложен нетривиальный метод получения фавипиравира (1) из этилдиэтоксацетата (7) через фторсодержащее производное изоксазоло[4,5-*b*]пиразина 8 с последующим раскрытием изоксазольного цикла⁹ (схема 5).

Основные направления модификации фавипиравира

В 2013 г. было показано, что превращение фавипиравира (1) в его активный метаболит – рибонуклеозидтрифосфат фавипиравира – является ключевым ограничивающим фактором для его противовирусной активности.¹⁰ Этим открытием обусловлены работы, в которых описывается получение производных фавипиравира на основе различных моносахаридов, например синтез рибозидов фавипиравира, а также рибонуклеозид-5-монофосфата фавипиравира (9) (схема 6). Отмечена малая стабильность полученных рибонуклеозидов даже в мягких условиях: наблюдались как распад нуклеозидной связи, так и лабильность гетероциклического фрагмента.¹¹

Схема 4

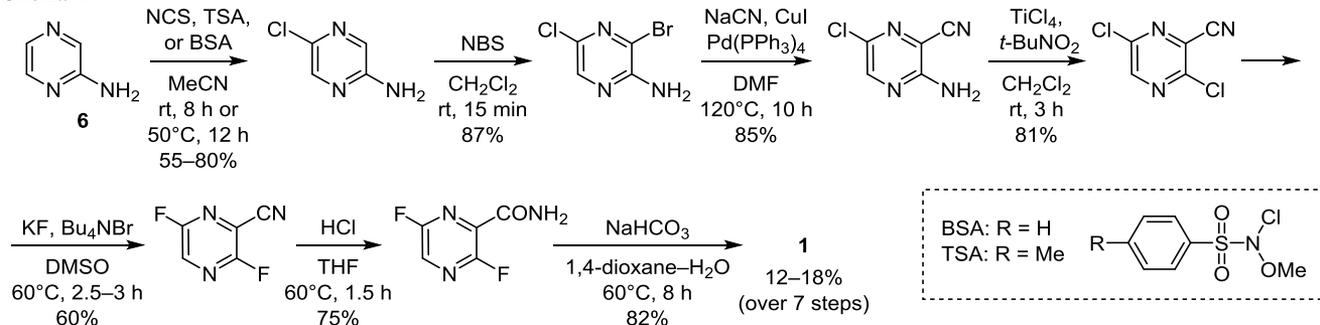


Схема 5

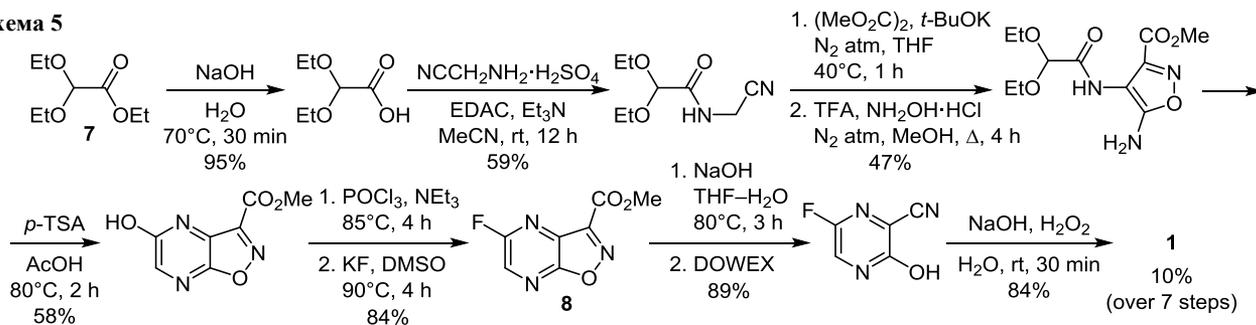
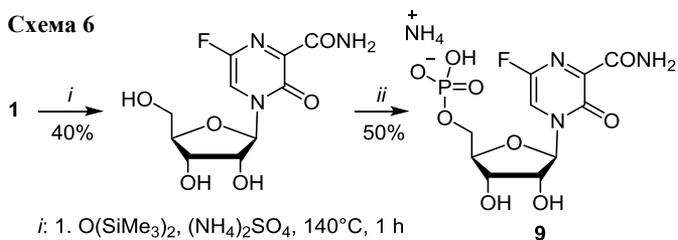


Схема 6

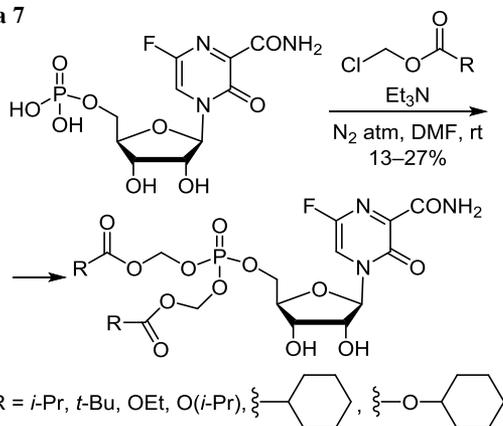


i: 1. O(SiMe₃)₂, (NH₄)₂SO₄, 140°C, 1 h
2. 1,2,3,5-tetra-*O*-acetyl-β-D-ribofuranose
SnCl₄, MeCN, rt, 7 h
3. Bu₂SnO, MeOH, 80°C, 24 h

ii: 1. POCl₃, Py, H₂O–MeCN, 0°C, 20 min
2. NH₄HCO₃, H₂O, 0°C, 30 min

Также описано алкилирование фрагмента фосфорной кислоты в рибозидах фавипиравира (схема 7). Полученные соединения показали противовирусную активность, сравнимую с фавипиравиром.¹²

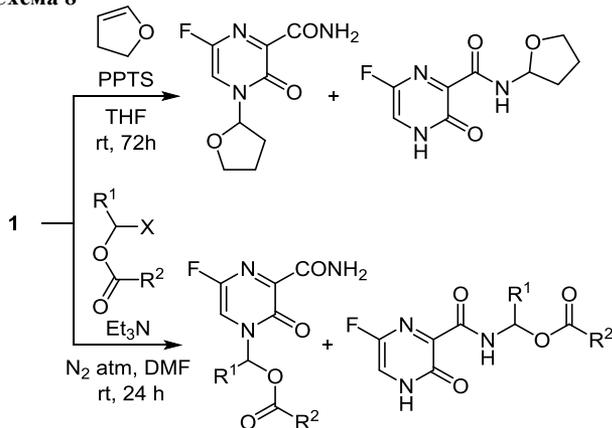
Схема 7



R = *i*-Pr, *t*-Bu, OEt, O(*i*-Pr), ζ -C₆H₁₁, ζ -C₆H₁₁-O

Предпринята попытка модификации фавипиравира (1) по атому азота пиразинового цикла взаимодействием с эфирами, схожая с образованием гликозидной связи в рибозидтрифосфатном производном фавипиравира. В качестве побочных соединений получены продукты замещения амидной группы (схема 8). Синтезированные соединения проявили высокую противовирусную активность против вируса гриппа H1N1, а также показали улучшенные фармако-

Схема 8

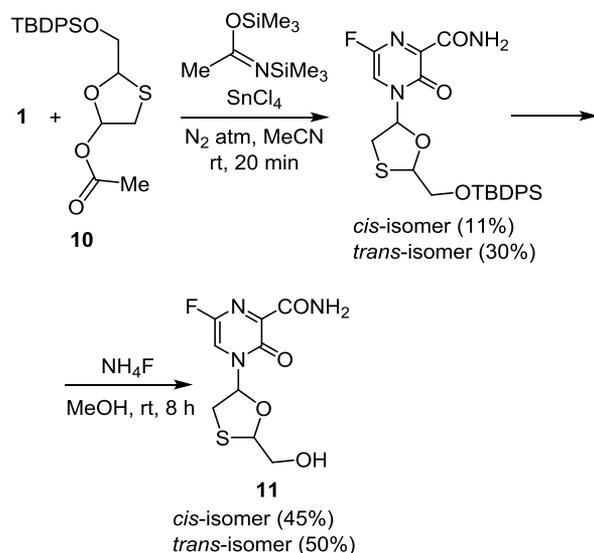


X = Cl, Br; R¹ = H, Me; R² = Me, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu

кинетические характеристики по сравнению с фавипиравиром.¹³

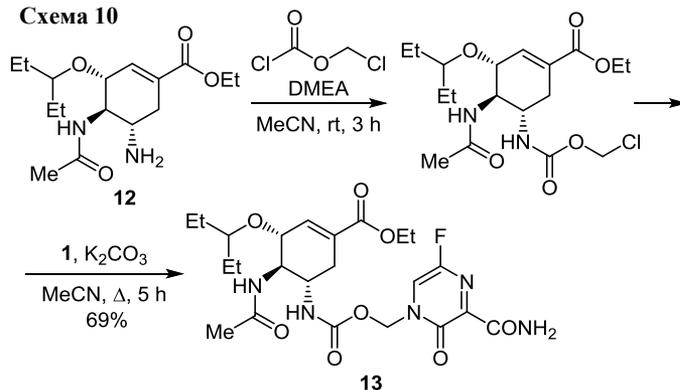
Описана подобная модификация 3-гидрокси-6-фторпирозин-2-карбоксамид (1) с участием производного оксатиолана 10. *цис*-Изомер полученного 2-(гидроксиметил)оксатиолансодержащего производного фавипиравира 11 (схема 9) обладает активностью против вируса гриппа H1N1, в то время как *транс*-изомер обладает антиВИЧ-активностью.¹⁴

Схема 9



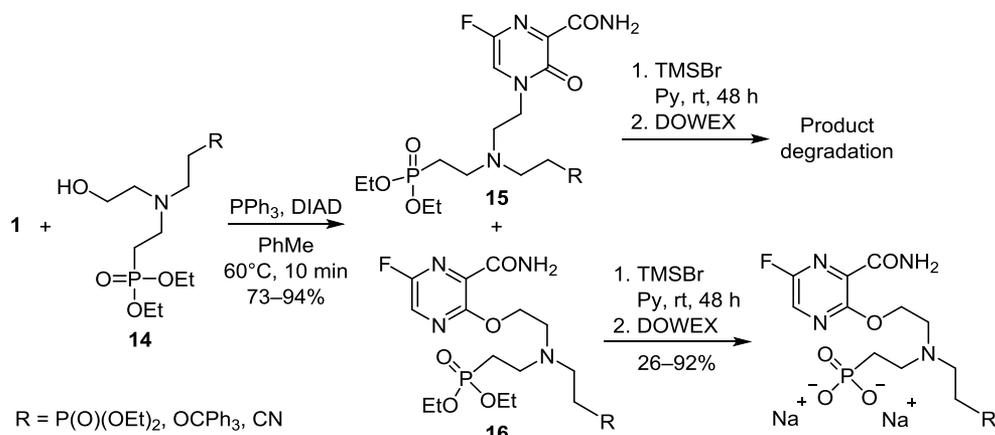
Комбинирование фавипиравира (1) и противовирусного препарата осельтамивир (12) в одной молекуле (схема 10) привело к положительному синергетическому эффекту. Полученное соединение 13 обладает лучшей противовирусной активностью против вируса гриппа H5N2.¹⁵

Схема 10



Попытка алкилирования фавипиравира (1) азотсодержащими ациклическими фосфонатами 14 по реакции Митцунобу привела к получению *N*- и *O*-региоизомеров 15 и 16. Однако *N*-изомер 15 оказался неустойчивым в условиях снятия защитных групп (схема 11). Некоторые из полученных *O*-региоизомеров 16 селективно ингибируют ферменты HGPRT и PfHGXPRТ человека. Также использованные в качестве

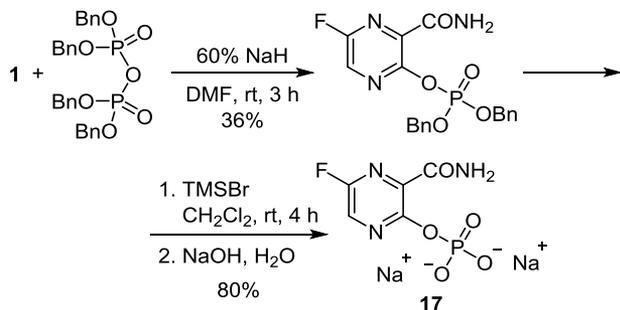
Схема 11



алкилирующих агентов кислородсодержащие ациклические фосфонаты приводят только к продуктам *O*-алкилирования фавипиравира (1).¹⁶

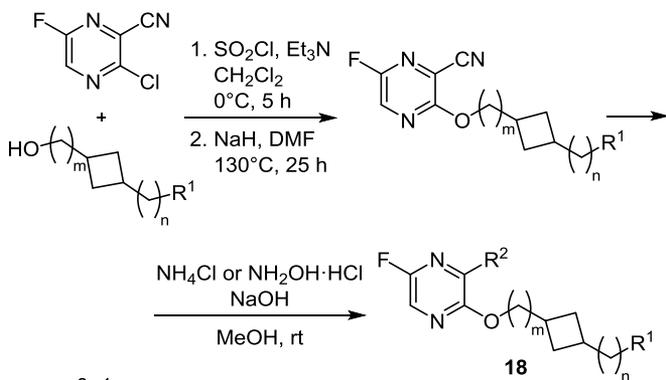
Описано получение фосфата фавипиравира 17 (схема 12), проявляющего улучшенные растворимость и фармакокинетические свойства.¹⁷

Схема 12



Циклобутансодержащие производные фавипиравира 18 (схема 13) активны против ряда штаммов вируса гриппа.¹⁸

Схема 13



m, n = 0, 1

R¹ = OH, CO₂Me; R² = C(O)NH₂, C(NH)NH₂, C(NH)NHOH

Работа выполнена в рамках темы государственного задания (№ АААА-А19-119011790134-1).

Список литературы

- (a) Furuta, Y.; Gowen, B. B.; Takahashi, K.; Shiraki, K.; Smeed, D. F.; Barnard, D. L. *Antivir. Res.* **2013**, *100*, 446. (b) Delang, L.; Abdelnabi, R.; Neyts, J. *Antivir. Res.* **2018**, *153*, 85.
- (a) Pires de Mello, C. P.; Tao, X.; Kim, T. H.; Bulitta, J. B.; Rodriguez, J. L.; Pomeroy, J. J.; Brown, A. N. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62*, 1. (b) Bassi, M. R.; Sempere, R. N.; Meyn, P.; Polacek, C.; Arias, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62*, e00380-18. (c) Segura Guerrero, N. A.; Sharma, S.; Neyts, J.; Kaptein, S. J. F. *Antivir. Res.* **2018**, *160*, 137.
- (a) Madelain, V.; Baize, S.; Jacquot, F.; Reynard, S.; Fizet, A.; Barron, S.; Solas, C.; Lacarelle, B.; Carbonnelle, C.; Mentré, F.; Raoul, H.; de Lamballerie, X.; Guedj, J. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1. (b) Smither, S. J.; Eastaugh, L. S.; Steward, J. A.; Nelson, M.; Lenk, R. P.; Lever, M. S. *Antivir. Res.* **2014**, *104*, 153. <https://www.rbc.ru/society/16/02/2020/5e496d289a79473f7e35190a>
- Furuta, Y.; Egawa, H. WO Patent 20000/10569.
- Shi, F.; Li, Z.; Kong, L.; Xie, Y.; Zhang, T.; Xu, W. *Drug Discoveries Ther.* **2014**, *8*, 117.
- Liu, F.-L.; Li, C.-Q.; Xiang, H.-Y.; Feng, S. *Chem. Pap.* **2017**, *71*, 2153.
- Guo, Q.; Xu, M.; Guo, S.; Zhu, F.; Xie, Y.; Shen, J. *Chem. Pap.* **2019**, *73*, 1043.
- Nakamura, K.; Murakami, T.; Naitou, H.; Hanaki, N.; Watanabe, K. US Patent 20150051396.
- Naesens, L.; Guddat, L. W.; Keough, D. T.; van Kuilenburg, A. B. P.; Meijer, J.; Vande Voorde, J.; Balzarini, J. *Mol. Pharmacol.* **2013**, *84*, 615.
- Huchting, J.; Winkler, M.; Nasser, H.; Meier, C. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 652.
- Zhong, B.; Fan, S.; Zhou, L.; Shi, W.; Yao, Y.; He, X.; Jia, H. CN Patent 103833812.
- Li, S.; Li, X.; Zhong, W.; Zhang, Z.; Zhang, T.; Xiao, J.; Wang, L.; Zheng, Z.; Zhou, X.; Zhao, G.; Wang, X. WO Patent 2013139206.
- Han, M.; Zhao, X.; Wu, X.; Huang, W.; Li, X.; Yu, F. *Med. Chem.* **2018**, *14*, 595.
- Liu, X.; Zhang, T.; Zhan, P.; Zhang, J.; Ju, H. CN Patent 108299316A.
- Klejch, T.; Pohl, R.; Janeba, Z.; Sun, M.; Keough, D. T.; Guddat, L. W.; Hockova, D. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5886.
- Wu, Y. CN Patent 105884827.
- Ren, Q.; Luo, H.; Tang, C.; Zhang, J.; Zhang, Y. CN Patent 104447583.