

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710014602.2

[51] Int. Cl.

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 515/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 513/14 (2006.01)

C07F 9/6584 (2006.01)

C07H 19/11 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 10 月 22 日

[11] 公开号 CN 101289455A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/54 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

[22] 申请日 2007.4.17

[21] 申请号 200710014602.2

[71] 申请人 靳广毅

地址 250014 山东省济南市历下区经十路 4
号泉城专利事务所转

共同申请人 王竹林

[72] 发明人 靳广毅 王竹林

[74] 专利代理机构 济南泉城专利商标事务所

代理人 李桂存

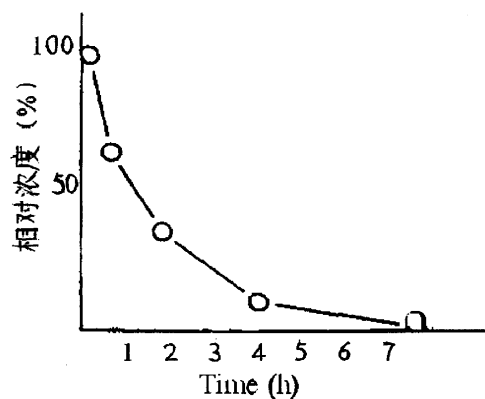
权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 1 页

[54] 发明名称

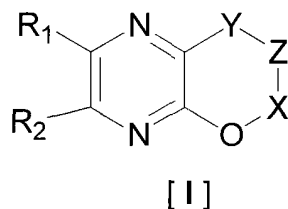
一种抗流感病毒前体药及其应用

[57] 摘要

本发明涉及一种抗流感病毒前体药及其应用，特别涉及一种 6-氟-3-羟基-吡嗪-2-甲酰胺抗流感病毒前体药及其应用。本发明公开了一种抗流感病毒前体药，是有关 1,3-吡嗪并恶嗪-2,4-二酮的衍生物，其化学结构式为 [I]；其中 R_1 和 R_2 分别代表氢，卤素等；Z 代表 NR_3 ， R_3 代表为氢等；X 代表羰基(CO)等；Y 代表羰基(CO)，亚胺基(C=N)，硫代羰基(CS)。本发明的抗流感病毒前体药，通过体内酯水解酶的作用下，缓慢水解为具有抗病毒、抗流感和禽流感的药物，具有生物利用度高，体内作用时间长，水溶性高。



1. 一种抗流感病毒前体药，其特征在于其化学结构式为 [I]：



R₁ 和 **R₂** 分别代表下述基团中的一种：氢，卤素，烷氧基，烷基或卤代烷基，酰基，羧基，醛基，酯基，酰胺基，羟基，甲氧基，硝基，氨基或取代氨基，亚硝基，氰基，硫氰基，烯丙基，炔基；

Z 代表 **NR₃**， **R₃** 代表下述基团中的一种：氢，羟基，硝基，亚硝基，氨基，卤素，芳基，芳香酰基，芳香酰胺基，烷基酰基，烷基；

X 代表下述基团中的一种：羰基 (CO)，硫代羰基 (CS)，磺酰基 (SO₂)，亚磺酰基 (SO)，磷酰基 (PO(OH))，磷酰酯基 [PO(OR)]；

Y 代表下述基团中的一种：羰基 (CO)，亚胺基 (C=N)，硫代羰基 (CS)。

2. 根据权利要求 1 所述的前体药，其特征在于：为结构式 [I] 的可药用盐。
3. 根据权利要求 2 所述的前体药，其特征在于：所述的 **R₃** 为 Li、 Na、 K、 Ca 的金属离子或氨基丁三醇。
4. 根据权利要求 2 所述的前体药，其特征在于：所述的 **X** 为磷酸的钠盐或胺盐。
5. 根据权利要求 1 或 2 所述的前体药，其特征在于：所述的 **R₁** 代表氟， **R₂** 代表氢， **R₃** 为以下基团的一种：氢，羟基，溴，氯，甲酰基，对三氟甲基苯甲酰基，对三氟甲基苯甲酰胺基和三氟甲酰基。
6. 根据权利要求 1 或 2 所述的前体药，其特征在于制成以下制剂的一种：固体制剂， 注射剂，外用制剂，喷剂，液体制剂，复方制剂，药学上可接受的载体的复合物或结合物。
7. 一种权利要求 1 所述的前体药，其特征在于：用于制备用于抗病毒、抗流感或禽流感药物。

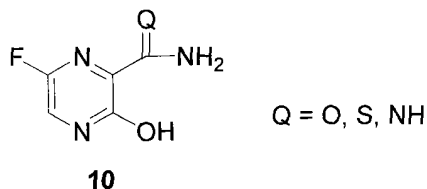
一种抗流感病毒前体药及其应用

(一) 技术领域

本发明涉及一种抗流感病毒前体药及其应用，特别涉及一种 6-氟-3-羟基-吡嗪-2-甲酰胺抗流感病毒前体药及其应用。

(二) 背景技术

世界专利 WO 2000010569 A1 和 WO 2001060834 A1 公开了一系列吡嗪-2-甲酰胺类化合物；近期研究显示此类化合物中的代表化合物 10（6-氟-3-羟基-吡嗪-2-甲酰胺）具有很强的抗病毒作用(*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, Vol.51, No.3, 845-851)，特别是具有优越的抗禽流感病毒作用。但是该类化合物的生物利用度不高，体内作用时间差，水溶性也有待提高。



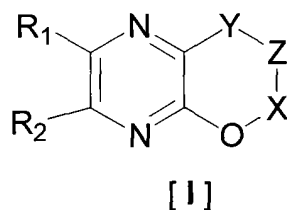
(三) 发明内容

本发明为了克服上述技术上的不足，提供一种生物利用度高，体内作用时间长，水溶性高的抗流感病毒前体药。

本发明的另一目的在于提供上述前体在抗病毒，抗流感或禽流感上的应用。

本发明是通过以下措施来实现的：

本发明公开了一种抗流感病毒前体药，是有关 1,3-吡嗪并恶嗪-2,4-二酮的衍生物，其化学结构式为 [I]：



其中 **R₁** 和 **R₂** 可相同或不同，分别代表下述基团中的一种：氢，卤素（如 F，Cl，I 等），烷氧基（如甲氧基），烷基或卤代烷基（如三氟甲基），酰基，羧基，醛基，酯基，酰胺基，羟基，甲氧基，硝基，氨基或取代胺基，亚硝基，氰基，硫氰基，烯丙基，炔基。优选为 **R₁** 代表氟取代基，**R₂** 代表氢。

Z 代表 NR_3 , R_3 代表下述基团中的一种: 氢, 羟基, 硝基, 亚硝基, 氨基, 卤素, 芳基, 芳香酰基 (如苯甲酰基, 取代苯甲酰基), 芳香酰胺基, 烷基酰基 (如甲酰基, 乙酰基, 三氟乙酰基), 烷基 (如甲基, 乙基等)。优选为下述基团中的一种: 氢, 羟基, 溴, 氯, 甲酰基, 对三氟甲基苯甲酰基, 对三氟甲基苯甲酰胺基和三氟甲酰基。

X 代表下述基团中的一种: 羰基 (CO), 硫代羰基 (CS), 磺酰基 (SO_2), 亚磺酰基 (SO) 和磷酰基 ($\text{PO}(\text{OH})$), 磷酰酯基 [$\text{PO}(\text{OR})$]。

Y 代表下述基团中的一种: 羰基 (CO), 亚胺基 ($\text{C}=\text{N}$), 硫代羰基 (CS)。

上述本发明的前体药, 为进一步提高稳定性和溶解度, 可以制成结构式[**I**]的可药用盐。所述的 R_3 为 Li 、 Na 、 K 、 Ca 的金属离子或氨基丁三醇, 最优选为钠盐。所述的 **X** 为磷酸的钠盐 [$-\text{PO}(\text{ONa})-$]或胺盐 (如 N , N -二环己基胺盐)。

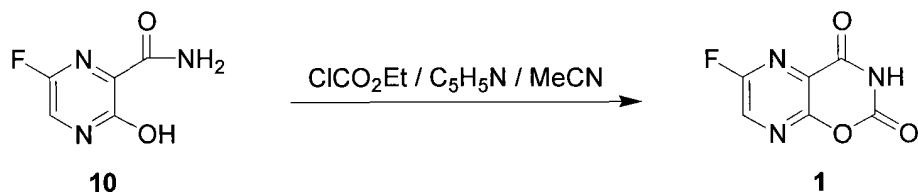
上述本发明的前体药, 可以制成以下制剂的一种: 固体制剂, 注射剂, 外用制剂, 喷雾剂, 液体制剂, 复方制剂, 药学上可接受的载体的复合物或结合物。

上述本发明的前体药, 用于制备抗病毒、抗流感、禽流感、抗微生物或抗肿瘤的药物。

本发明化合物[**I**]和它们的盐的制备方法可用以下化合物的制备反应式来说明。

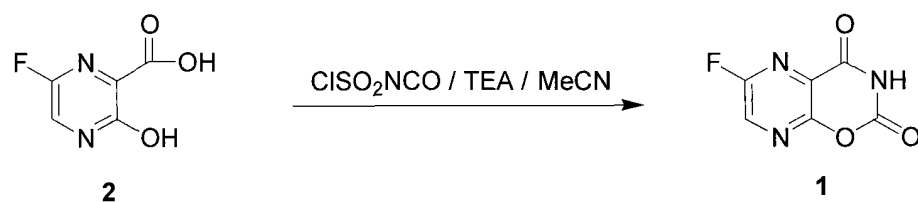
1) 化合物 **1** 的合成:

方法 1-A:



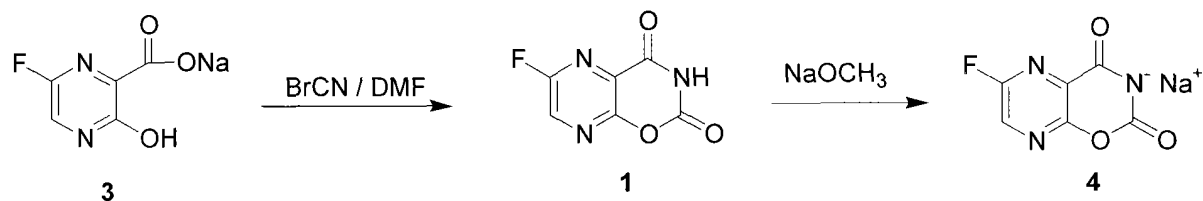
反应物 **10** 和氯甲酸乙酯在乙腈中反应, 用吡啶为碱, 合成化合物 **1**。

方法 1-B:

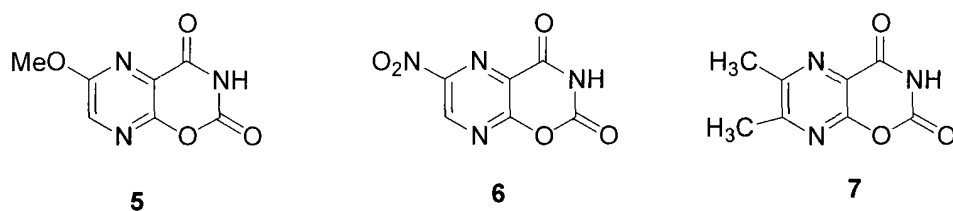


反应物 **2** 和氯磺酰异氰酸酯在乙腈中反应, 以三乙胺为碱, 合成化合物 **1**。

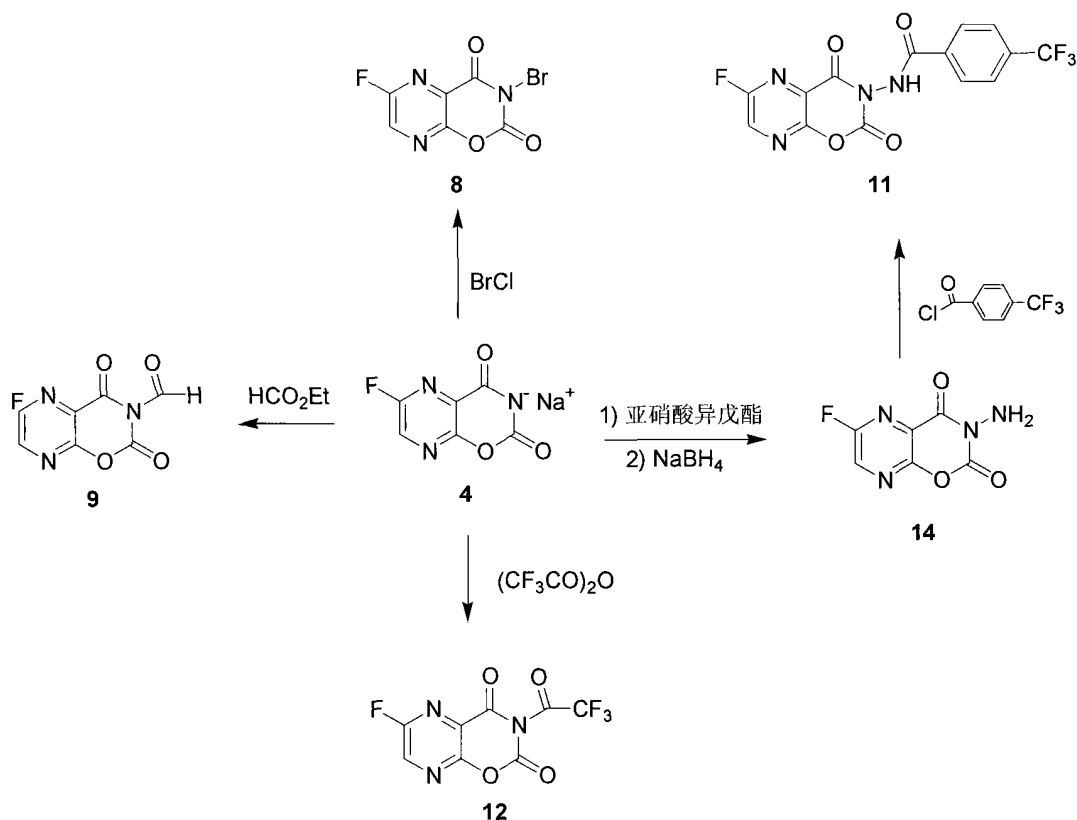
方法 1-C:



反应物 3 和溴化氰在 N, N-二甲基甲酰胺中反应, 得化合物 1。化合物 1 和等摩尔的乙醇钠反应, 得化合物 1 的钠盐 4。通过以上方法还可以合成其它类似物, 比如以下化合物:

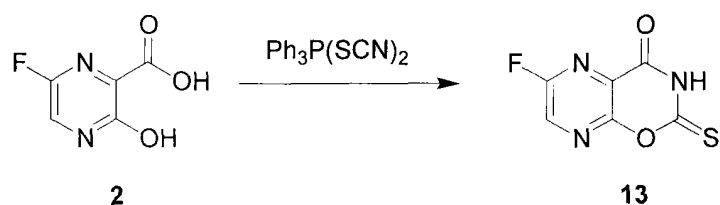


2) 化合物 8、9、11、12 的合成:

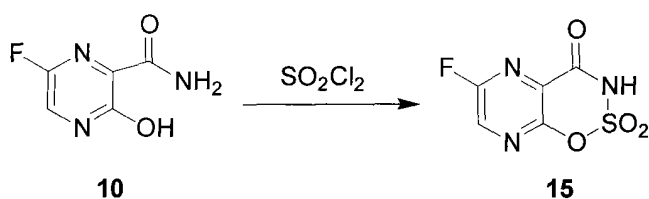


反应物 4 和氯化溴在二氯甲烷中反应, 得化合物 8; 和甲酸乙酯反应得化合物 9; 和亚硝酸异戊酯反应, 硼氢化钠还原, 再和对三氟甲基苯甲酰氯反应得 11; 和三氟乙酸酐反应得 12。

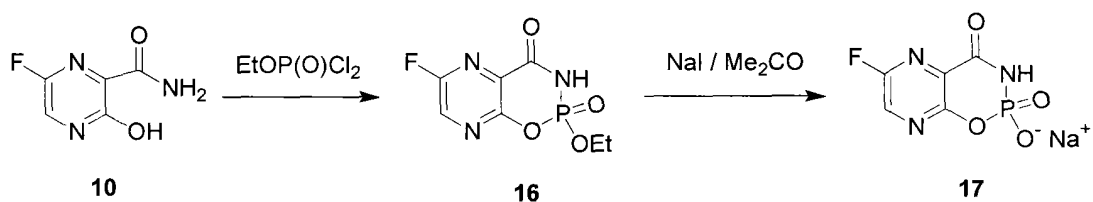
3) 化合物 13 的合成:



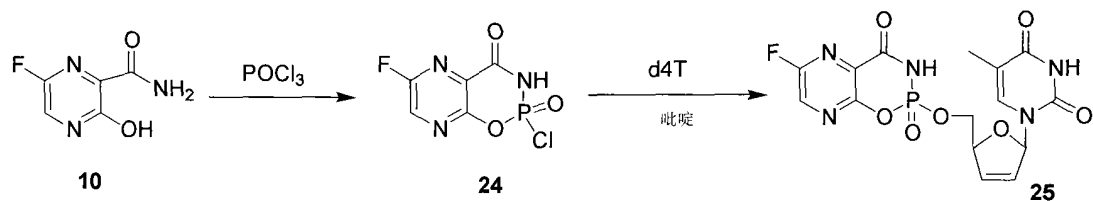
4) 化合物 15 的合成:



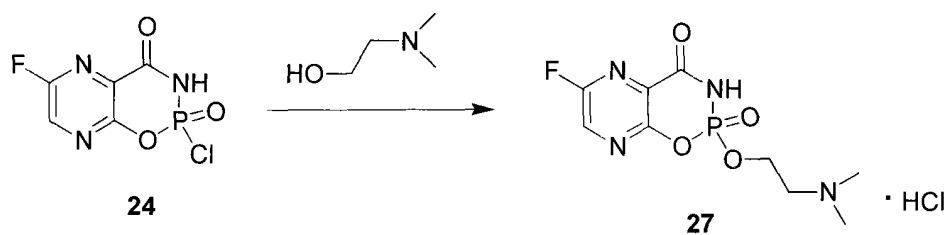
5) 化合物 17 的合成:



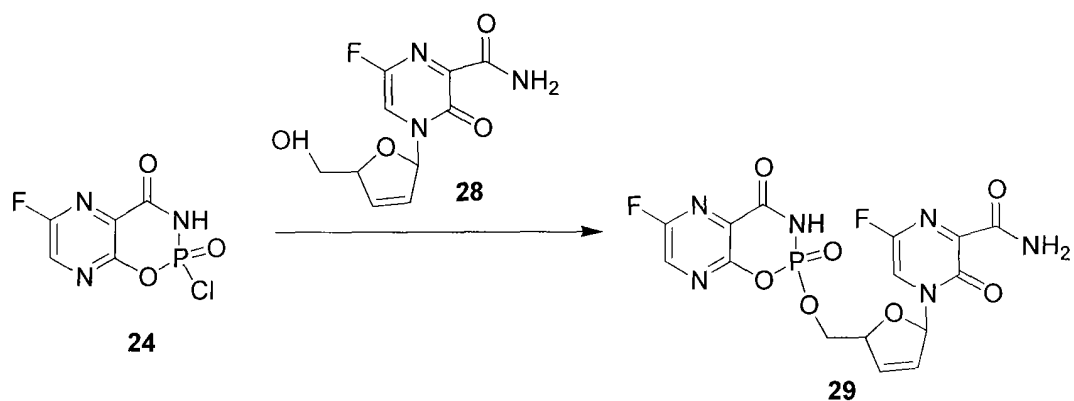
6) 化合物 25 的合成:



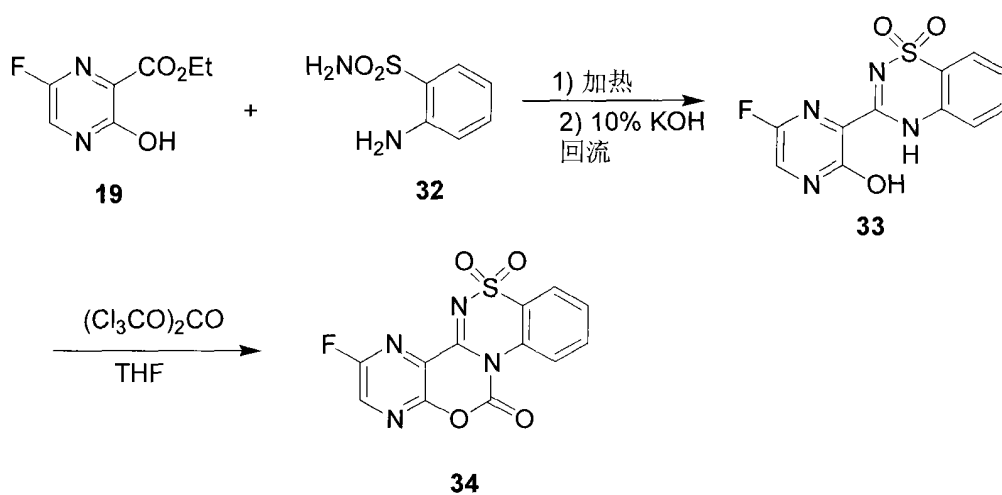
7) 化合物 27 的合成:



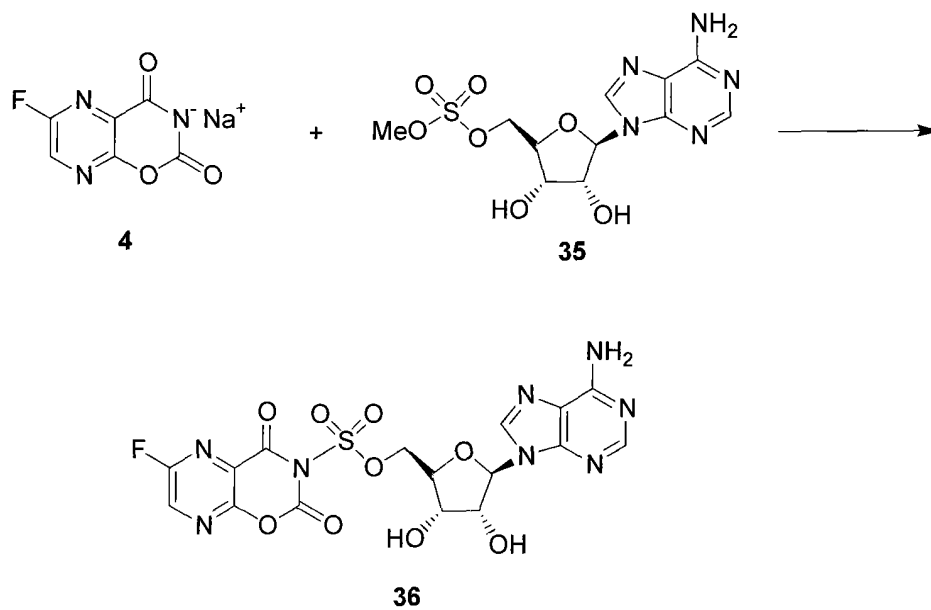
8) 化合物 29 的合成:



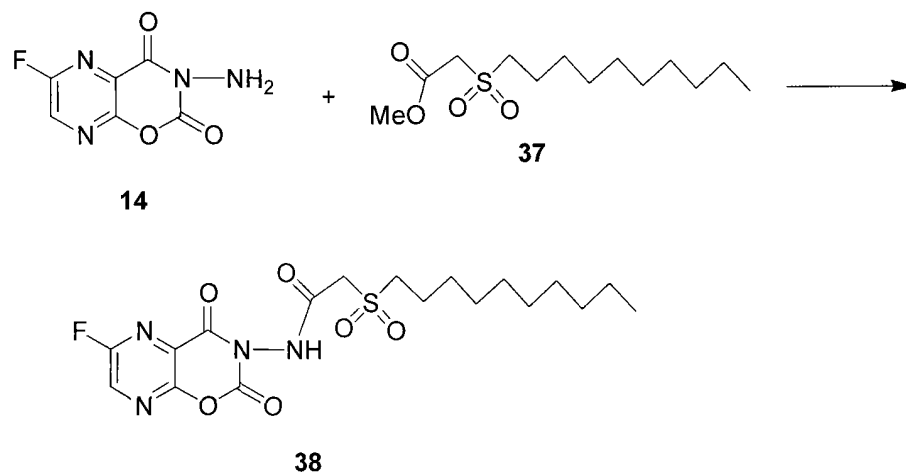
9) 化合物 34 的合成:



10) 化合物 36 的合成:

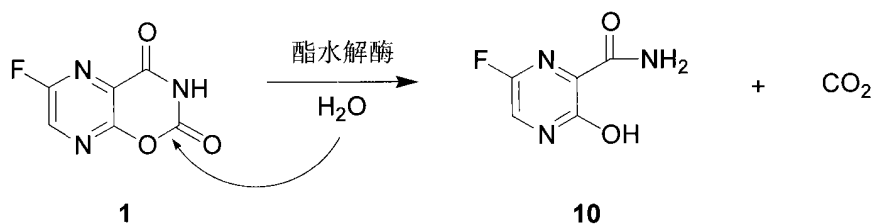


11) 化合物 38 的合成:



12) 体内代谢途径:

本发明的化合物在体内酯水解酶的作用下,能够代谢为已知的活性化合物 10 及其类似物。其代谢的代表化学反应式为:



化合物 1 在酯水解酶作用下,生成化合物 10,同时释放出二氧化碳。

图 1 和 图 2 分别表示在小鼠体内,单次灌胃给药后化合物 10 和化合物 1 的血浆药物浓度随时间的变化。化合物 10 在体内的代谢时间约为 6 小时(图 1)。而化合物 10 通过化合物 1 的代谢时间达到 24 小时(图 2),其血药有效浓度时间大大延长。

本发明的抗流感病毒前体药,通过体内酯水解酶的作用下,缓慢水解为具有抗病毒、抗流感和禽流感的药物,具有生物利用度高,体内作用时间长,水溶性高。

(四) 附图说明

图 1 为口服给药化合物 10 的血药浓度随时间变化

图 2 口服给药化合物 1 (●) 和代谢产物 10 (○) 的血药浓度随时间变化

(五) 具体实施方式

合成例一

化合物 1 的合成:

将化合物 **3** (1.80 克, 0.01mol) 和溴化氰 (1.06 克, 0.01mol) 溶于 100 毫升 DMF, 混合物加热回流 1 小时。减压蒸除溶剂, 残余加入 100 毫升水, 用乙酸乙酯提取 (2 x 70mL), 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 残余用硅胶柱层析分离 (用 10% 甲醇-二氯甲烷) 得化合物 **1** (0.89 克, 收率 49%)。熔点 245-247°C。HRMS(ESI) Calcd. for $C_6H_2FN_3O_3$: 183.0969; Found 183.0971.

合成例二

化合物 **4** 的合成:

将化合物 **1** (0.5 克, 2.7mmol) 溶于 30 毫升无水甲醇, 于 0 °C 加入甲醇钠 (0.15 克, 2.7mmol), 混合物继续于 0°C 搅拌 30 分钟, 将析出的固体过滤, 干燥, 得化合物 **4** (0.48 克, 收率 87%), 熔点大于 250°C。

合成例三

化合物 **8** 的合成:

将化合物 **4** (0.2 克, 0.97mmol) 溶于 50 毫升干燥的 DMF, 于 0°C 加入氯化溴 (0.12 克, 1mmol), 将反应混合物于室温搅拌 20 分钟, 过滤, 滤液减压蒸除尽 DMF, 得化合物 **8** (0.24 克, 收率 97%)。HRMS(ESI) Calcd. for $C_6HBrFN_3O_3$: 261.9930; Found 261.9933。

合成例四

化合物 **11** 的合成:

将化合物 **4** (0.2 克, 0.97mmol) 溶于 50 毫升干燥的异戊醇, 加入亚硝酸异戊酯 (0.15 克, 1.1mmol), 混合物于 70°C 反应 1 小时, 冷却至室温, 加入硼氢化钠 (0.15 克, 3mmol), 于室温反应 10 小时, 减压蒸除溶剂, 残余物用二氯甲烷提取, 水洗提取液, 干燥, 浓缩, 得化合物 **14**。将此粗品溶于无水吡啶 (5 毫升), 于 0°C 加入对三氟甲基苯甲酰氯 (0.21 克, 1mmol), 将反应混合物于室温搅拌 75 分钟, 过滤, 滤液减压蒸除尽吡啶, 得化合物 **11** 粗品, 用无水乙醇重结晶, 得化合物 **11** (0.26 克, 收率 71%)。熔点 183-184 °C。HRMS(ESI) Calcd. for $C_{14}H_6F_4N_4O_4$: 370.2156; Found 370.2159。

合成例五

化合物 **13** 的合成:

将硫氰化铅 (3.24 克, 0.01mol) 混合于 200 毫升的干燥二氯甲烷, 于 0°C 滴加溴素 (1.66 克, 0.01mol), 过滤除去溴化铅沉淀得二聚硫氰溶液。冷却至 -40°C 加入三苯基磷 (2.62 克, 0.01mol), 继续于 -40°C 加入化合物 **2** (1.58 克, 0.01mol), 缓慢升至室温搅拌 30 分钟, 回流 3 小时。冷却, 过滤, 滤液浓缩至干, 残余用甲苯重结晶得化合物 **13** (1.1 克, 收率 55%)。熔点 251-255°C。HRMS(ESI) Calcd. for $C_6H_2FN_3O_2S$: 199.1635; Found 199.1630。

合成例六

化合物 **15** 的合成:

将化合物 **10** (1.57 g, 0.01mol) 溶于 20 毫升无水吡啶, 冷却至 0°C, 缓慢滴加入硫酰氯 (1.35 g,

0.01mol), 加完后, 继续室温搅拌 2 小时。将反应混合物倾倒入 100 克冰水, 搅拌后, 析出固体, 过滤得粗品。用乙酸乙酯重结晶, 得化合物 **15** (1.68 g, 收率 77%)。ESIMS: 220 (MH^+)。

合成例七

化合物 17 的合成:

将化合物 **10** (1.57 g, 0.01mol) 溶于 20 毫升无水吡啶, 冷却至 0℃, 缓慢滴加入二氯氧磷乙酯 (1.63 g, 0.01mol), 加完后, 继续室温搅拌 2 小时。将反应混合物倾倒入 100 克冰水, 搅拌后, 用 100 毫升二氯甲烷提取, 提取液用冷水洗, 5% 的盐酸洗, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液蒸干, 残余用硅胶柱层析分离, 用乙酸乙酯洗脱, 得化合物 **16**。将 **16** 溶于丙酮 (50mL), 再加入 NaI (2 克), 加热回流 3 小时, 冷却到室温, 过滤, 滤液蒸干, 固体中加入 95% 乙醇重结晶, 得化合物 **17** (1.1 g, 收率 47%), 熔点大于 250℃。

合成例八

化合物 25 的合成:

将化合物 **10** (1.57 g, 0.01mol) 溶于 20 毫升无水吡啶, 冷却至 0℃, 缓慢滴加入三氯氧磷 (1.53 g, 0.01mol), 加完后, 继续室温搅拌 2 小时。于 0℃加入 d4T (3.14 g, 0.014mol), 于室温搅拌 3 小时。倾倒入 200 克的冰水中, 用乙酸乙酯提取四次, 0.5% 盐酸洗一次, 饱和碳酸氢钠溶液洗一次, 水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂, 残余硅胶柱层析分离, 用 10% 的甲醇—二氯甲烷洗脱, 得化合物 **25** (2.25 g, 收率 53%), 熔点 173—176℃。ESIMS: 426 (MH^+)。

合成例九

化合物 27 的合成:

将化合物 **10** (1.57 g, 0.01mol) 溶于 50 毫升 1,4—二氧六环, 冷却至 0℃, 缓慢滴加入三氯氧磷 (1.53 g, 0.01mol), 加完后, 继续室温搅拌 2 小时。减压蒸干溶剂, 再加入 50 毫升 1,4—二氧六环, 再减压蒸干, 如此反复 3 次。残余物溶于 30 毫升无水乙腈, 于 0℃加入 N,N—二甲基乙醇胺 (0.9g, 0.01mol), 于室温搅拌 3 小时。冷却至室温, 过滤出沉淀固体, 用叔丁醇—乙酸乙酯重结晶, 得化合物 **27** (1.4g, 收率 43%) 熔点 200℃ (分解)。ESIMS: 291 (MH^+)。

合成例十

化合物 29 的合成:

参照化合物 **25** 的合成反法条件和步骤, 将化合物 **10** 和等摩尔的三氯氧磷在无水吡啶中反应, 再与等摩尔的化合物 **28** 反应, 得化合物 **29** (1.77g, 收率 39%), 熔点大于 200℃ (分解)。ESIMS: 457 (MH^+)。

合成例十一

化合物 34 的合成:

将化合物 **19** (1.86g, 0.01mol) 和化合物 **32** (1.72g, 0.01mol) 与二苯醚 100 毫升中混合加热回流 1 小时, 冷却, 过滤, 乙醚洗得固体。将此固体和 10% 的氢氧化钾溶液加热回流 12 小时, 冷却, 于 0℃用浓盐酸中和至 pH6, 过滤, 干燥得化合物 **33** 粗品。将此粗品用酸碱重精

制得化合物 **33** (0.9g, 收率 30%)。将化合物 **33** (0.5g, 0.0017mol) 与 50 毫升的四氢呋喃混合, 加入三光气(0.5g, 0.0017mol)。混合物于室温搅拌反应 12 小时, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯提取, 无水硫酸钠干燥, 残余物用硅胶柱层析分离, 用乙酸乙酯洗脱, 得化合物 **34** (0.42 g, 77%), ESIMS: 321 (MH^+); HRMS(ESI) Calcd.for $C_{12}H_5FN_4O_4S$: 320.2571; Found 320.2574.

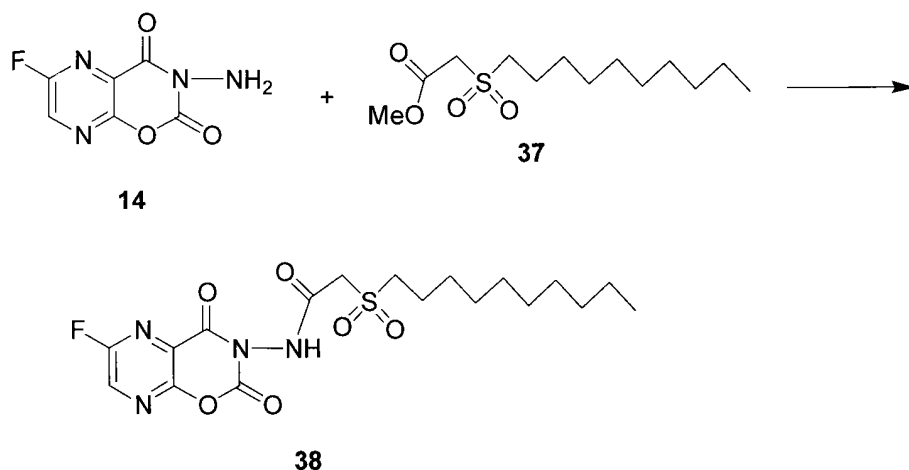
合成例十二

化合物 **36** 的合成:

将化合物 **4** (2.05g, 0.01mol) 和化合物 **35** (3.61g, 0.01mol) 溶于无水甲醇 100 毫升。混合物加热回流 4 小时, 冷却, 析出固体产品, 过滤, 无水甲醇重结晶, 得化合物 **36** (3.9g, 77%) 熔点 250—255°C; ESIMS: 513 (MH^+); HRMS(ESI) Calcd.for $C_{16}H_{13}FN_8O_9S$: 512.3873; Found 512.3875。

合成例十三

化合物 **38** 的合成:



将化合物 **14** (1.98g, 0.01mol) 和化合物 **37** (2.78g, 0.01mol) 混合于无水甲醇 100 毫升。混合物加热回流 4 小时, 冷却, 析出固体产品, 过滤, 无水甲醇重结晶, 得化合物 **38** (3.19g, 73%) 熔点 135-137°C; ESIMS: 445 (MH^+); HRMS(ESI) Calcd.for $C_{18}H_{25}FN_4O_6S$: 444.4789; Found 444.4792。

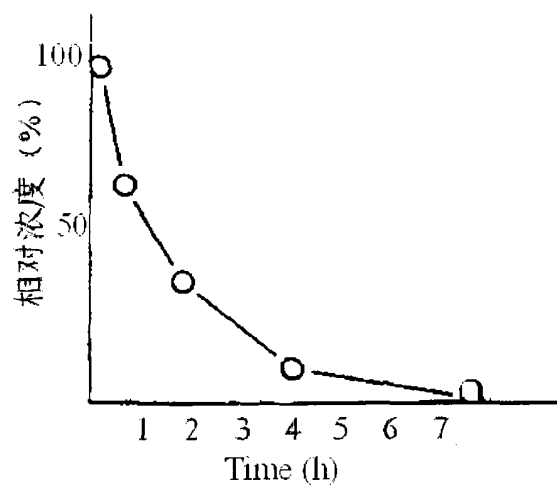


图 1

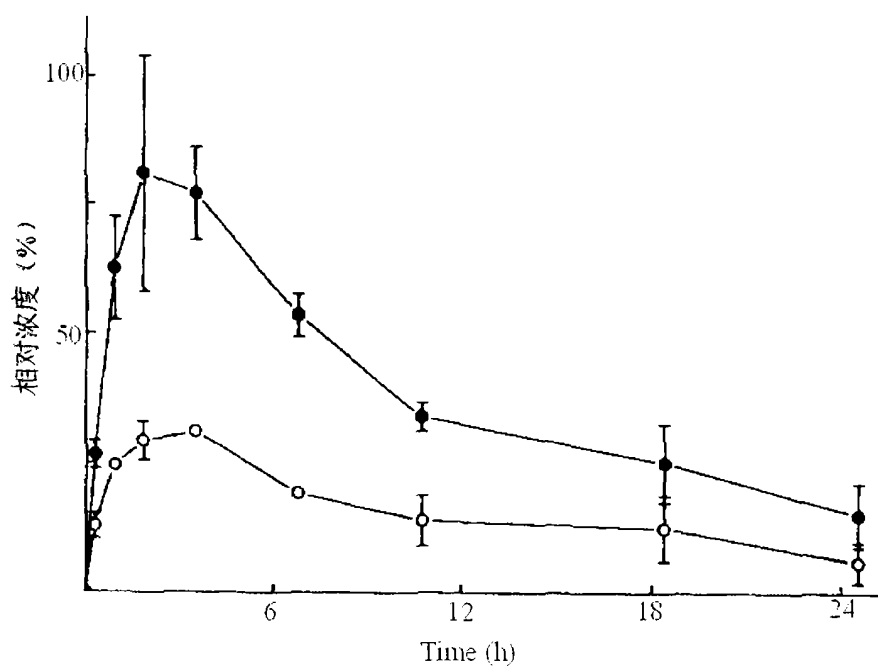


图 2