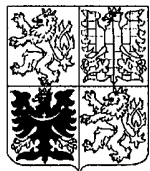


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.08.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.08.1998 26.05.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/250441 1999/145922**
(33) Země priority: **JP JP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.09.2001**
(Věstník č. 9/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/JP99/04429**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/10569**

(21) Číslo dokumentu:

2001 -617

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/495
A 61 K 31/50
A 61 K 31/505
A 61 K 31/53
C 07 D 241/24

//C 07 D 239/557, C 07 D 237/24, C 07 D 253/07, A 61 P 31/12)

(71) Přihlašovatel:
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD., Tokyo, JP;

(72) Původce:
Furuta Yousuke, Toyama-shi, JP;
Egawa Hiroyuki, Toyama-shi, JP;

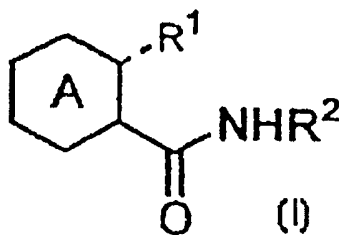
(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Protivirové prostředky obsahující deriváty
dusíkatých heterocyklických karboxamidů a
jejich solí**

(57) Anotace:

Deriváty dusíkatých heterocyklických karboxamidů obecného vzorce (I) nebo jejich soli jsou vhodné jako terapeutické prostředky vůči virovým infekcím, zejména vůči viru chřipky. V uvedeném obecném vzorci (I) kruh A znamená substituovaný nebo nesubstituovaný pyrazinový, pyrimidinový, pyridazinový nebo triazinový kruh; R¹ znamená O nebo OH; R² znamená atom vodíku, acylovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylalkylovou nebo karboxyalkylovou skupinu; a přerušovaná linie znamená jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu.



15.08.01

1

2001-617

Protivirové prostředky obsahující deriváty dusíkatých heterocyklických karboxamidů a jejich solí.

Oblast techniky

Vynález se týká protivirových prostředků obsahujících derivát dusíkatého heterocyklu nebo jeho soli.

Dosavadní stav techniky

Protivirové prostředky se v současné době volí a používají v závislosti na původcích virového onemocnění. Například acyklovir a vidarabin se používají na onemocnění vyvolaná herpes viry; ganciklovir a foskarnet se používají vůči onemocněním vyvolaným cytomegalovirem; a interferon se používá vůči virům vyvolávajícím hepatitidu.

Virus chřipky je centrální virus vyvolávající takzvané choroby z nachlazení, a periodicky vyvolává onemocnění lidí s důsledkem až deseti miliónů úmrtí. Ačkoliv počet úmrtí v posledních letech díky zlepšení hygienických podmínek a zlepšené výživě klesá, výskyt chřipky se však opakuje každý rok, a je nutné se obávat stavu, že se objeví nový virus, který vyvolá větší výskyt onemocnění.

Pro prevenci onemocnění chřipkou je velmi rozšířené podávání vakcíny, a kromě toho se podávají substance o nízké molekulové hmotnosti jako je amantadin a ribavirin.

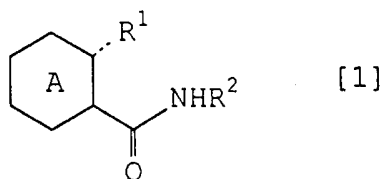
Amantadin se používá pro prevenci a léčbu chřipky. Předpokládá se, že mechanismus účinku spočívá v inhibici fúze viru chřipky a buněčné membrány, a že tento mechanismus je účinný v případě chřipkového viru typu A. Problémem však je,

že tento prostředek není účinný vůči chřipkovému viru typu B, vznikají rezistentní viry, a dochází k vedlejším účinkům zahrnujícím nervové poruchy. Ačkoliv rimantadin, což je derivát amantadinu, vykazuje zlepšenou protivirovou účinnost, neřeší problém vedlejších účinků. Ribavirin, což je guanosinový derivát, má inhibiční účinnost vůči virové RNA polymerase a je účinný vůči chřipkovým virům typu A a B. Jeho vnitřní použití však nemá dostatečný klinický efekt.

Předložený vynález poskytuje protivirový prostředek poskytující jak prevenci tak terapeutický účinek vůči různým virům, zejména virům vyvolávajícím chřipku.

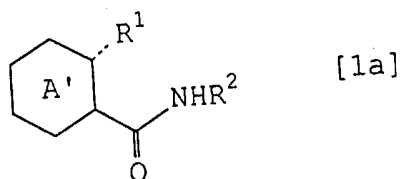
Podstata vynálezu

Autoři vynálezu se zabývali výzkumem a studii sloučenin majících protivirové účinky vůči různým virům zejména virům chřipky. Výsledkem těchto studií bylo, že našli pyrazinkarboxamidové deriváty mající účinnost proti viru chřipky. V dalších studiích autoři vynálezu zjistili, že deriváty dusíkatých heterocyklických karboxamidů znázorněných následujícím obecným vzorcem (1):



kde kruh A znamená substituovaný nebo nesubstituovaný pyrazinový, pyrimidinový, pyridazinový nebo triazinový kruh; R¹ znamená O nebo OH; R² znamená atom vodíku, acylovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylalkylovou nebo karboxyalkylovou skupinu; a přerušovaná linie znamená

jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu; nebo jejich soli, mají vynikající účinnost vůči virům chřipky typu A, B, a C a dalším různým virům, mají nízkou cytotoxicitu a jsou vhodné jako protivirové vysoce bezpečné prostředky stejně tak jako nové dusíkaté heterocyklické karboxamidové deriváty znázorněné následujícím obecným vzorcem (1a):



kde kruh A' znamená pyrazinový kruh substituovaný atomem halogenu, hydroxylovou skupinou nebo oxidovou skupinou; R¹ znamená O nebo OH; R² znamená atom vodíku, acylovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylalkylovou nebo karboxyalkylovou skupinu; a přerušovaná linie znamená jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu; nebo jejich soli, mají vynikající protivirovou účinnost. Předložený vynález zahrnuje uvedená zjištění.

Podrobněji je vynález popsán níže.

Pokud není uvedeno jinak, výraz "atom halogenu" použitý v tomto textu znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu; výraz "alkylová skupina" znamená C₁₋₆alkylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl a podobně; výraz "alkenylová skupina" znamená C₂₋₆alkenylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem jako je vinyl, allyl a podobně; výraz "cykloalkylová skupina" znamená C₃₋₆cykloalkylovou skupinu jako je cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně; výraz "alkoxyskupina"

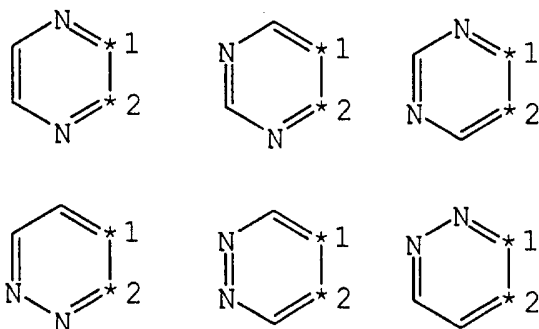
znamená C_{1-6} alkyl-O-skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem jako je methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sek.butoxy, terc.butoxy, pentyloxy, a podobně; výraz "cykloalkyloxyskupina" znamená C_{3-6} cykloalkyloxyskupinu jako je cyklopropyloxy, cyklopentyloxy, cyklohexyloxy a podobně; výraz "alkylthioskupina" znamená C_{1-6} alkyl-S-skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem jako je methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sek.butylthio, terc.butylthio, pentylthio a podobně; výraz "alkylaminoskupina" znamená aminoskupinu substituovanou jednou nebo více C_{1-6} alkylovými skupinami s přímým nebo s rozvětveným řetězcem jako je methylamino, ethylamino, propylamino, butylamino, pentylamino, hexylamino, dimethylamino, diethylamino, methylethylamino, dipropylamino, dibutylamino, dipentylamino a podobně; výraz "cykloalkylaminoskupina" znamená C_{3-6} cykloalkyl-NH-skupinu jako je cyklopropylamino, cyklopentylamino, cyklohexylamino a podobně; výraz "halogenalkylová skupina" znamená C_{1-6} alkylovou skupinu substituovanou halogenem jako je trifluormethyl, trichlormethyl, chlormethyl a podobně; výraz "arylová skupina" znamená fenylovou skupinu, naftylovou skupinu a podobně; výraz "aryloxyskupina" znamená aryl-O-skupinu jako je fenyloxy, naftyloxy a podobně; výraz "arylthioskupina" znamená aryl-S-skupinu jako je fenylthio, naftylthio a podobně; výraz "arylamino skupina" znamená aryl-NH-skupinu jako je fenylamino, naftylamino a podobně; výraz "acylová skupina" znamená C_{2-5} alkanoylovou skupinu jako je formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl a podobně a aroylovou skupinu jako je benzoyl, naftoyl a podobně; výraz "alkoxykarbonylová skupina" znamená C_{1-6} alkoxykarbonylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl,

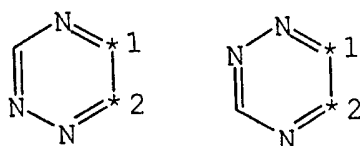
butoxykarbonyl, isobutoxykarbonyl, sek.butoxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl, pentyloxykarbonyl a podobně; výraz "alkylkarbamoylová skupina" znamená karbamoylovou skupinu substituovanou jednou nebo více C_{1-6} alkylovými skupinami s přímým nebo s rozvětveným řetězcem jako je methylkarbamoyl, dimethylkarbamoyl a podobně; výraz "karbamoylalkylová skupina" znamená C_{1-6} alkylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem substituovanou karbamoylovou skupinou, jako je karbamoylmethyl, karbamoylethyl, karbamoylisopropyl a podobně; výraz "karboxyalkylová skupina" znamená C_{1-6} alkylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem substituovanou karboxylovou skupinou jako je karboxymethyl, karboxyethyl, karboxyisopropyl a podobně; výraz "heterocyklická skupina" znamená 4-, 5- nebo 6-členný kruh, nebo kondenzované kruhy obsahující tento kruh, kde uvedený kruh obsahuje nejméně jeden heteroatom zvolený ze skupiny zahrnující atom kyslíku, dusíku a síry, jako je oxetanyl, thietanyl, azetidiny, furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrrolidiny, benzofuranyl, benzothiazolyl, pyridyl, chinolyl, pyrimidyl, a morfolinyl; a výraz "oxidová skupina" znamená atom kyslíku připojený ke kruhovému atomu dusíku. Výraz "nižší" znamená, že počet atomů uhlíku je 1 až 6.

Chránící skupina karboxylové skupiny může být jakákoliv skupina ze skupin které se obvykle používají jako chránící skupiny karboxylové skupiny. Jejich příklady zahrnují alkylové skupiny jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 1,1-dimethylpropyl, butyl, terc.butyl, a podobně; arylové skupiny jako je fenyl, naftyl a podobně; aralkylové skupiny jako je benzyl, difenylmethyl, trityl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, bis(p-methoxyfenyl)methyl a podobně;

acylalkylové skupiny jako je acetylmethyl, benzoylmethyl, p-nitrobenzoylmethyl, p-brombenzoylmethyl, p-methansulfonylbenezoylmethyl a podobně; heterocyklické skupiny obsahující kyslík jako je 2-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrofuryl a podobně; halogen-alkylové skupiny jako je 2,2,2-trichlorethyl a podobně; alkylsilylalkylové skupiny jako je 2-(trimethylsilyl)ethyl a podobně; acyloxyalkylové skupiny jako je acetoxymethyl, propionylmethyl, pivaloyloxymethyl a podobně; dusík obsahující heterocyklus-alkylové skupiny jako je ftalimidomethyl, sukcinimidomethyl a podobně; cykloalkylové skupiny jako cyklohexyl a podobně; alkoxyalkylové skupiny jako methoxymethyl, ethoxymethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl a podobně; aralkoxyalkylové skupiny jako benzyloxymethyl a podobně; alkylthioalkylové skupiny jako methylthiomethyl, 2-methylthioethyl a podobně; arylthioalkylové skupiny jako fenylthiomethyl a podobně; alkenylové skupiny jako 1,1-dimethyl-2-propenyl, 3-methyl-3-butenyl, allyl a podobně; substituované silylové skupiny jako trimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl, diethylisopropylsilyl, terc.butyldimethylsilyl, terc.butyldifenylsilyl, difenylmethylsilyl, terc.butylmethoxyfenylsilyl a podobně; atd.

V obecném vzorci (1) kruh A znamená pyrazinový kruh, pyrimidinový kruh, pyridazinový kruh nebo triazinový kruh. Specifičtěji kruh A znamená zahrnuje následující struktury:





Ve výše uvedených strukturách označení *1 znamená polohu substituentu R^1 a *2 znamená polohu substituční skupiny $-C(=O)NHR^2$.

Karbamoylalkylové nebo karboxylalkylové skupiny ve významu skupiny R^2 mohou být substituované nejméně jednou skupinou zvolenou ze skupiny zahrnující atomy halogenu; alkylové skupiny nesubstituované nebo substituované skupinou ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, alkylthio, aryl, amino nebo alkylamino; halogenalkyl; alkenyl; cykloalkyl; hydroxy; alkoxy; cykloalkyloxy; alkoxykarbonyl; merkpto; alkylthioskupiny nesubstituované nebo substituované jednou nebo více arylovými skupinami; aryl; aryloxy; arylthio; arylamino; kyan; nitro; aminoskupiny nesubstituované nebo substituované jednou nebo více acylovými skupinami; alkylamino; cykloalkylamino; acyl; hydrazino; karboxy; karbamoyl; thiokarbamoyl; alkylkarbamoyl a heterocyklyl.

Kruh A znázorněný v obecném vzorci (1) výhodně znamená pyrazinový kruh, pyrimidinový kruh a triazinový kruh a ještě výhodněji pyrazinový kruh. Substituent kruhu A, znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující halogen; alkylové skupiny nesubstituované nebo substituované jednou nebo více skupinami ze skupiny zahrnující hydroxy, alkoxy, alkylthio, aryl, amino nebo alkylamino; halogenalkyl; alkenyl; cykloalkyl; hydroxy; alkoxy; cykloalkyloxy; alkoxykarbonyl; merkpto; alkylthioskupiny nesubstituované nebo substituované jednou nebo více arylovými skupinami; aryl; aryloxy; arylthio;

arylamino; kyan; nitro; aminoskupiny nesubstituované nebo substituované jednou nebo více acylovými skupinami; alkylamino; cykloalkylamino; acyl; hydrazino; karboxy; karbamoyl; thiokarbamoyl; alkylkarbamoyl a heterocyklyl. Kruh A může mít jeden nebo více výše uvedených substitučních skupin. Dále, substituent kruhu A je výhodně připojen k uhlíkovému atomu kruhu.

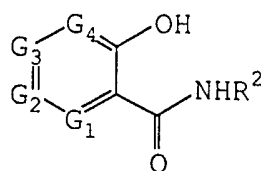
Soli sloučeniny obecného vzorce (1) zahrnují všechny obecně známé sole vzniklé s bazickými skupinami jako je aminoskupina a sole vzniklé s kyselými skupinami jako je hydroxylová skupina a karboxylová skupina. Soli vzniklé s bazickými skupinami zahrnují sole minerálních kyselin jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová a podobně; sole organických karboxylových kyselin jako je kyselina vinná, kyselina mravenčí, kyselina citronová, kyselina trichloroctová, kyselina trifluoroctová a podobně, a sole sulfonových kyselin jako je kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina mesitylensulfonová, kyselina naftalensulfonová a podobně. Soli vzniklé s kyselou skupinou zahrnují sole alkalických kovů jako je sodík, draslík a podobně; sole kovů alkalických zemin jako je vápník, hořčík a podobně; amonné soli; a soli organických bazí obsahujících dusík jako je trimethylamin, triethylamin, tributylamin, pyridin, N,N-dimethylanilin; N-methylpiperidin, N-methylmorfolin, diethylamin, dicyklohexylamin, prokain, dibenzylamin, N-benzyl- β -fenethylamin, 1-ephenamin, N,N'-dibenzylethyldiamin a podobně.

Ze solí uvedených výše jsou výhodné soli farmakologicky přijatelné.

Typické sloučeniny znázorněné obecným vzorcem (1) jsou uvedeny v tabulkách 1 až 4.

V tabulkách uvedených níže mají následující zkratky následující významy:

- Me: methyl,
 Et: ethyl,
 iPr: isopropyl,
 tBu: terc.butyl,
 Ph: fenyl,
 Ac: acetyl,
 Bz: benzoyl,
 R2a: $-\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$,
 R2b: $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$,



Tabulka 1

No.	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	R ²
1	N	CH	CH	N	H
2	N	CH	CH	N→O	H
3	N	CH	CH	N	Ac
4	N	CH	CH	N	Bz
5	N	CH	CH	H	C(O)tBu
6	N	CH	CH	H	CH ₂ CONH ₂
7	N	CH	C-Cl	N	H
8	N	CH	C-Br	N	H
9	N	CH	C-OH	N	H
10	N	CH	C-OMe	N	H
11	N	CH	C-OEt	N	H
12	N	CH	C-OiPr	N	H
13	N	CH	C-O- cyklopropyl	N	H
14	N	CH	C-NHMe	N	H
15	N	CH	C-NMe ₂	N	H
16	N	CH	C-NH- cyklopropyl	N	H
17	N	CH	C-NHAc	N	H
18	N	CH	C-NHBz	N	H
19	N	CH	C-NHPh	N	H
20	N	CH	C-SH	N	H
21	N	CH	C-SMe	N	H
22	N	CH	C-COOH	N	H
23	N	CH	C-COOMe	N	H
24	N	CH	C-COOEt	N	H
25	N	CH	C-CONH ₂	N	H
26	N	CH	C-CSNH ₂	N	H
27	N	CH	C-CONHMe	N	H
28	N	CH	C-CONMe ₂	N	H
29	N	CH	C-Et	N	H
30	N	CH	C-iPr	N	H
31	N	CH	C-CCl ₃	N	H
32	N	CH	C-CF ₃	N	H
33	N	CH	C-CH ₂ Cl	N	H
34	N	CH	C-CH ₂ -SMe	N	H
35	N	CH	C-CH ₂ -OMe	N	H
36	N	CH	C-CH ₂ -Ph	N	H
37	N	CH	C-CH ₂ -NH ₂	N	H
38	N	CH	C-CH ₂ -OH	N	H
39	N	CH	C-CH ₂ -NHMe	N	H
40	N	CH	C-CH=CH ₂	N	H

Tabulka 2

No.	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	R ²
41	N	CH	C-Ph	N	H
42	N	CH	C-pyridin-3-yl	N	H
43	N	CH	C-furan-2-yl	N	H
44	N	CH	C-thiofen-2-yl	N	H
45	N	CH	C-thiazol-2-yl	N	H
46	N	CH	C-pyrrolidin-1-yl	N	H
47	N	CH	C-piperidin-1-yl	N	H
48	N	CH	C-morfolin-4-yl	N	H
49	N	CH	C-CN	N	H
50	N	CH	C-NO ₂	N	H
51	N	CH	C-Bz	N	H
52	N	CH	C-Ac	N	H
53	N	C-CONH ₂	C-NH ₂	N	H
54	N	C-NH ₂	C-COOH	N	H
55	N	C-NH ₂	C-COOMe	N	H
56	N	C-Cl	C-COOMe	N	H
57	N	C-OMe	C-Me	N	H
58	N	C-COOH	C-Me	N	H
59	N	C-COOH	C-NHMe	N	H
60	N	C-COOMe	C-Cl	N	H
61	N	C-COOMe	C-piperidin-1-yl	N	H
62	N	C-OMe	C-CN	N	H
63	N	C-Me	C-Me	N	H
64	N	C-Ph	C-Ph	N	H
65	N	C-F	CH	N	H
66	N	C-Cl	CH	N	H
67	N	C-Br	CH	N	H
68	N	C-OH	CH	N	H
69	N	C-OMe	CH	N	H
70	N	C-OET	CH	N	H
71	N	C-O-iPr	CH	N	H
72	N	C-cyklopropyl	CH	N	H
73	N	C-OPh	CH	N	H
74	N	C-NH ₂	CH	N	H
75	N	C-NHMe	CH	N	H
76	N	C-NMe ₂	CH	N	H
77	N	C-cyklopropyl	CH	N	H
78	N	C-NHPh	CH	N	H
79	N	C-NHAc	CH	N	H
80	N	C-NHBz	CH	N	H

Tabulka 3

No.	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	R ²
81	N	C-COOMe	CH	N	H
82	N	C-CF ₃	CH	N	H
83	N	C-Ph	CH	N	H
84	N	C-pyridin-4-yl	CH	N	H
85	N	C-CN	CH	N	H
86	N	C-NO ₂	CH	N	H
87	CH	N	CH	N	H
88	CH	N	C-Me	N	H
89	CH	N	C-Et	N	H
90	CH	N	C-iPr	N	H
91	CH	N	C-F	N	H
92	CH	N	C-Cl	N	H
93	CH	N	C-Br	N	H
94	CH	N	C-Ph	N	H
95	CH	N	C-OH	N	H
96	CH	N	C-OMe	N	H
97	CH	N	C-OEt	N	H
98	CH	N	C-OiPr	N	H
99	CH	N	C-SH	N	H
100	CH	N	C-SMe	N	H
101	CH	N	C-S-CH ₂ Ph	N	H
102	CH	N	C-SPh	N	H
103	CH	N	C-NH ₂	N	H
104	CH	N	C-NHMe	N	H
105	CH	N	C-NMe ₂	N	H
106	CH	N	C-piperidin-1-yl	N	H
107	CH	N	C-NH-Ph	N	H
108	C-OH	N	C-SH	N	H
109	C-OH	N	C-NH ₂	N	H
110	C-Me	N	C-OH	N	H
111	N	CH	N	CH	H
112	N	C-F	N	CH	H
113	N	C-Cl	N	CH	H
114	N	C-F	N	C-Me	H
115	N	C-Cl	N	C-Et	H
116	N	C-OMe	N	C-OH	H
117	N	C-NH ₂	N	C-OH	H
118	N	C-NHAc	N	C-OH	H
119	N	C-SH	N	C-OH	H
120	N	C-SMe	N	C-OH	H

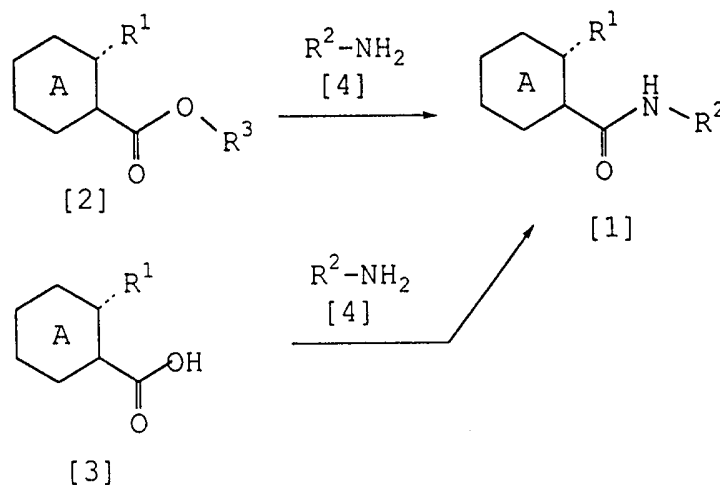
Tabulka 4

No.	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	R ²
121	N	C-Me	N	C-NHMe	H
122	N	C-Ph	N	C-OH	H
123	N	C-Me	N	C-OH	H
124	N	C-Me	N	C-S-Ph	H
125	N	C-Me	N	C-Cl	H
126	N	C-Me	N	C-OMe	H
127	N	C-Me	N	C-OPh	H
128	N	C-Me	N	C- morfolin-4-yl	H
129	CH	CH	N	N	H
130	CH	C-OH	N	N	H
131	CH	C-Me	N	N	H
132	N	CH	N	N	H
133	N	C-Cl	N	N	H
134	N	C-Me	N	N	H
135	N	C-OMe	N	N	H
136	N	C-NH ₂	N	N	H
137	N	C-NHAc	N	N	H
138	N	C-pyridin-4-yl	N	N	H
139	N	N	CH	N	H
140	N	N	C-Br	N	H
141	N	N	C-OH	N	H
142	N	N	C-OiPr	N	H
143	N	N	C-NHPh	N	H
144	N	N	C-thiazol-2-yl	N	H
145	N	N	C-SH	N	H
146	N	N	C-SMe	N	H
147	N	N	C-Cl	N	H
148	N	N	C-NHNH ₂	N	H
149	N	N	C-Ph	N	H
150	N	N	C-pyridin-2-yl	N	H
151	N	N	C-thiofen -2-yl	N	H
152	N	N	C-NHMe	N	H
153	N	N	C-NMe ₂	N	H
154	N	CH	C-F	N	H
155	N	CH	CH	N	R2a
156	N	CH	CH	N	R2a

Dusíkaté heterocyklické karboxamidové deriváty obecného vzorce (1) nebo jejich soli jsou obchodně dostupní nebo je možné je připravit známými způsoby nebo jejich obdobami, nebo jejich kombinacemi. Z prací uvádějících způsoby přípravy těchto sloučenin lze uvést J.Am.Chem.Soc., 71, 78 (1949); J.Am.Chem.Soc., 78, 242-244 (1956); J.Heterocycl.Chem., 15(4), 665-670 (1978); J.Chem.Soc., 1379 (1955); U.S.Patent č. 5,597,823; atd.

Specifičtěji je možné dusíkaté heterocyklické karboxamidy znázorněné obecným vzorcem (1) nebo jejich soli připravit dále uvedeným způsoby přípravy 1 až 3.

Způsob přípravy 1



kde R^1 a R^2 , kruh A a přerušovaná linie mají výše uvedený význam, a R^3 znamená chránící skupinu karboxylové skupiny.

(1-a) Sloučeninu obecného vzorce (1) lze připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (2) se sloučeninou obecného vzorce (4).

Na rozpouštědlo které lze použít v uvedené reakci nejsou kladena zvláštní omezení pokud nemá nežádoucí vliv na vlastní

reakci. Příklady takových rozpouštědel zahrnují alkoholy jako je methanol, ethanol, isopropylalkohol, a podobně; halogenované uhlovodíky jako je dichlormethan, chloroform, dichlorethan a podobně; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen, xylen a podobně; ethery jako je dioxan, tetrahydrofuran, anisol, diethylglykoldiethylether, dimethylcelosolv, a podobně; nitrily jako je acetonitril a podobně, amidy jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, a podobně; a sulfoxidy jako je dimethylsulfoxid a podobně. Uvedená rozpouštědla lze použít ve směsích.

Sloučenina obecného vzorce (4) se použije nejméně v ekvimolárním množství vzhledem ke sloučenině obecného vzorce (2) a výhodně se použije v množství 1,0-5,0 molu na mol sloučeniny obecného vzorce (2).

Uvedená reakce se obvykle provede při 0-100 °C, a výhodně při 20-80 °C, při průběhu reakce 5-24 hodin a výhodně s dobou reakce 30 minut až 10 hodin.

(1-b) Sloučeninu obecného vzorce (1) lze připravit zpracováním sloučeniny obecného vzorce (3) a sloučeniny obecného vzorce (4) dehydratační kondenzační reakcí.

Na rozpouštědlo které lze použít v uvedené reakci nejsou kladena zvláštní omezení pokud nemá nežádoucí vliv na vlastní reakci. Příklady takových rozpouštědel zahrnují ethery jako je dioxan, tetrahydrofuran, anisol, diethylglykoldiethylether, dimethylcelosolv, a podobně; halogenované uhlovodíky jako je dichlormethan, chloroform, dichlorethan a podobně; a amidy jako N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid a podobně. Uvedená rozpouštědla lze použít ve směsích.

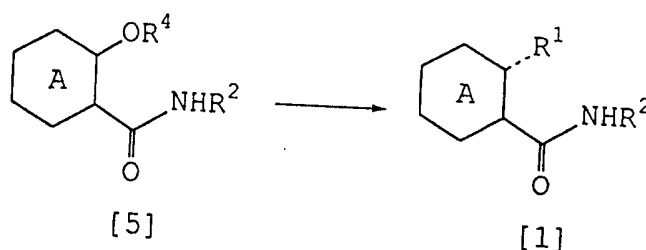
Sloučenina obecného vzorce (4) se použije nejméně v ekvimolárním množství vzhledem ke sloučenině obecného vzorce (3) a výhodně se použije v množství 1,0-2,0 molu na mol sloučeniny obecného vzorce (3).

Prostředek pro dehydratační kondenzaci vhodný pro výše uvedenou reakci lze zvolit ze skupiny zahrnující například 1,3-dicyklohexylkarbodiimid, N,N'-karbonyldiimidazol, 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)karbodiimid a podobně.

Prostředek pro dehydratační kondenzaci se použije nejméně v ekvimolárním množství vzhledem ke sloučenině obecného vzorce (3) a výhodně v množství 1,0-2,0 molu na ~~mol~~ sloučeniny obecného vzorce (3).

Uvedená reakce se obvykle provede při 0-100 °C, a výhodně při 20-60 °C, při průběhu reakce 5 minut až 24 hodin a výhodně s dobou reakce 30 minut až 10 hodin.

Způsob přípravy 2

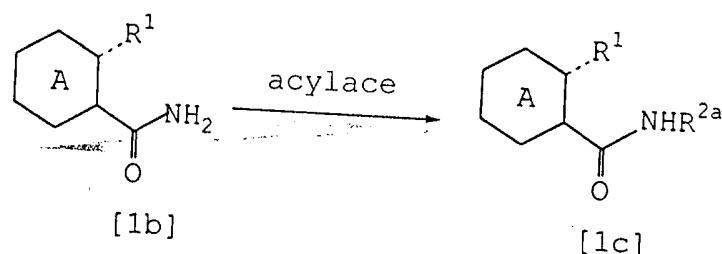


kde R^1 a R^2 , kruh A a přerušovaná linie mají výše uvedený význam, a R^4 znamená nižší alkylovou skupinu.

Sloučeninu obecného vzorce (1) je tímto způsobem možné připravit alkyl-etherovým štěpením sloučeniny obecného vzorce (5).

Podrobněji se reakce v případě, kdy R^4 znamená methylovou skupinu provede způsobem popsáním v práci "Protective Groups in Organic Synthesis, druhé vydání, John Wiley & Sons, str.145-199 (1991), nebo podobným způsobem.

Způsob přípravy 3



kde R^1 , kruh A a přerušovaná linie mají výše uvedený význam, a R^{2a} znamená acylovou skupinu.

Sloučeninu obecného vzorce (1c) lze připravit acylací sloučeniny obecného vzorce (1b) v přítomnosti prostředku eliminujícího kyselinu.

Na rozpouštědlo které lze použít v uvedené reakci nejsou kladena zvláštní omezení pokud nemá nežádoucí vliv na vlastní reakci. Příklady takových rozpouštědel zahrnují ethery jako je dioxan, tetrahydrofuran, anisol, diethylglykoldiethylether, dimethylcelosolv, a podobně; aromatické uhlovodíky jako benzen, toluen, xylen a podobně; halogenované uhlovodíky jako je dichlormethan, chloroform, dichlorethan a podobně; amidy jako N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid; vodu; a podobně. Uvedená rozpouštědla lze použít ve směsích.

Acylační prostředek se použije nejméně v ekvimolárním množství vzhledem ke sloučenině obecného vzorce (1b) a výhodně se použije v množství 1,0-2,0 molu na mol sloučeniny obecného vzorce (1b).

Prostředek eliminující kyselinu ve výše uvedené reakci může být například pyridin, triethylamin, hydrogenuhličitan sodný a podobně.

Prostředek eliminující kyselinu se použije nejméně v ekvimolárním množství vzhledem ke sloučenině obecného vzorce (1b) a výhodně se použije v množství 1,0-2,0 molu na mol sloučeniny obecného vzorce (1b).

Výše uvedená reakce se obvykle provede při 0-100 °C a výhodně při 20-60 °C s dobou reakce od 5 minut do 24 hodin, výhodně 30 minut až 10 hodin.

Ve způsobech přípravy 1-3 je možné místo sloučenin obecných vzorců (2), (3), (4), (5) a (1b) použít soli odpovídajících sloučenin. Lze použít stejné soli, jaké jsou popsány pro sloučeninu obecného vzorce (1).

Některé ze sloučenin obecných vzorců (2), (3), (4), (5) a (1b) a jejich soli, mohou mít různé isomery jako jsou optické a polohové isomery a solvatované produkty. V těchto případech lze použít podle vynálezu všechny tyto isomery a solváty.

Sloučeniny obecného vzorce (1c) připravené výše uvedeným způsobem lze převést na jejich sole. Uvedené sole zahrnují stejné sole jaké jsou uvedené pro sloučeninu obecného vzorce (1).

Cílené viry protivirového prostředku podle vynálezu obsahujícího derivát dusíkatého heterocyklického karboxamidu znázorněného obecným vzorcem (1) nebo jeho sůl zahrnují chřipkové viry typu A, B, a C, papilomavirus, adenovirus, virus hepatitidy typu A, virus hepatitidy typu B, virus hepatitidy typu C, poliovirus, echovirus, Coxsackie virus, enterovirus, rhinovirus, rotavirus, virus Newcastle choroby, virus příušnic, virus vezikulózní stomatitidy a virus japonské encefalitidy. Protivirový prostředek podle vynálezu má zvláště vysokou účinnost vůči virům chřipky.

Spojením derivátů dusíkatých heterocyklických karboxamidů podle vynálezu, znázorněných obecným vzorcem (1) nebo jejich solí s obvyklými pomocnými prostředky, adjuvantními prostředky a přísadami lze získat farmaceutické přípravky ve formě roztoků, suspenzí, prášků, granulí, jemných granulí, tablet, tobolek, sirupů, tinktur, lihových roztoků, pastilek, kloktadel, aerosolů atd. Uvedené farmaceutické přípravky lze podávat buď orálním způsobem nebo neorálním způsobem, totiž injekčně, perkutánním podáním, intrarektálním podáním, intranasálním podáním atd.

Příslušný způsob podání, dávka a počet podání protivirového prostředku podle vynálezu se stanoví v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a symptomu pacienta. Obvykle se dospělému pacientovi podá 1 až 10 mg/kg derivátu dusíkatého heterocyklického karboxamidu buď v jedné nebo v několika dávkách.

Další popis se týká protivirové účinnosti a cytotoxicity derivátů dusíkatých heterocyklických karboxamidů podle vynálezu znázorněných obecným vzorcem (1) nebo jejich solí.

Vzorek: derivát dusíkatého heterocyklického karboxamidu znázorněný obecným vzorcem (1) nebo jeho sůl se rozpustí v dimethylformamidu tak aby se získal roztok o koncentraci 10 mg/ml. Před použitím se roztok zředí kultivačním médiem na předem určenou koncentraci a použije se v pokusu.

Jako hostitelská buňka viru influenzy se použije MDCK buňka (buňky psích ledvin). Pro hodnocení cytotoxicity se použije buňka Vero (opičí ledvinové buňky).

Kultivační médium: k rozmnožení MDCK buněk a Vero buněk a při hodnocení cytotoxicity s použitím Vero buněk se použije E'-MEM (výrobce Nissui), ke kterému se před použitím přidá 10 % fetálního hovězího séra.

Při stanovení protivirové účinnosti se použije E'-MEM (výrobce Nissui), ke kterému se před použitím přidá 1 % hovězího sérového albuminu.

Zkoušky účinnosti-příklad 1 (stanovení protichřipkové aktivity)

MDCK buňky se naočkují na 6-jamkovou destičku (výrobce Corning) v koncentraci 5×10^5 buněk/jamku a buňky se kultivují přes noc při 35 °C v atmosféře 5 % CO₂-vzduch. Potom se kultura buněk na destičce zpracuje s virem influenzy kmenem A/PR/8/34 zředěným kultivačním médiem prostým séra na koncentraci 200 PFU/ml v dávce 0,5 ml/jamka při době zpracování jedné hodiny k dosažení inokulace a adsorpce. Po dosažení inokulace a adsorpce se k buňkám přidá E'-MEM kultivační médium obsahující 0,6 % Agar Noble, 1 % hovězího sérového albuminu a 3 µg/ml acetyltrypsinu a rovněž obsahující hodnocenou sloučeninu v předem zvolené koncentraci. Po dosažení dostatečné koagulace

se destička obrátí horní stranou dolů a 3 dny se nechá probíhat kultivace. Po skončení kultivace se živé buňky vybarví 1% neutrální červení. Potom se buňky fixují 10% formalinem. Agarové médium se odstraní tekoucí vodou. Potom se spočítá počet plaků. Stupeň inhibice tvorby plaků se vyjádří v % vypočtených ze srovnání s kontrolním vzorkem neobsahujícím žádnou testovanou sloučeninu.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5, kde označení sloučenin čísla odpovídá označení uvedenému v tabulkách 1 až 4.

Tabulka 5

číslo	koncentrace přidané hodnocené sloučeniny ($\mu\text{g/ml}$)	stupeň inhibice (%)
1	1	91,9
2	100	32,4
9	100	50,0
41	100	25,0
65	1	100
66	100	39,2
67	100	35,2
83	100	39,8
84	100	39,5
87	100	85,7
95	100	30,5
129	100	28,0
139	100	49,3
141	100	26,3
145	100	36,8
154	100	23,0
155	10	35,5
156	100	36,0

Zkoušky účinnosti-příklad 2 (cytotoxická aktivita)

Na 96-jamkovou destičku (výrobce Corning) se nanese kultivační médium v dávce 100 μ l/jamku obsahující předem určenou koncentraci hodnocené sloučeniny. Pak se upraví koncentrace Vero buněk v kultivačním médiu na hodnotu 2×10^4 buněk/ml. Tento roztok se vnese na destičku v dávce 100 μ l/jamku a buňky se kultivují 4 dny 37 °C v atmosféře 5 % CO₂ - vzduch. Po ukončení kultivace se spočítá počet živých buněk XTT způsobem (viz například Cancer Research, Vol.48, str.4827-4833 (1988)).

Zjištěná 50% inhibiční koncentrace růstu buněk (IC₅₀) 3-hydroxy-2-pyrazinkarboxamidu (sloučenina č.1) je 250 μ g/ml nebo více.

Nejvýhodnější způsob provedení vynálezu

Dále je vynález objasněn pomocí porovnávacích příkladů a příkladů. Uvedené příklady však vynález žádným způsobem neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

V popisu elučních prostředků jsou poměry k mísení směsí uvedené v objemových procentech.

Nosič použitý v chromatografii na sloupci je Silica Gel BW-127ZH (výrobce Fuji Silicia Chemical Co.) a nosič použitý

v chromatografii na sloupci s použitím reverzní fáze je je LC-SORB SP-B-ODS (výrobce Chemco Co.).

Zkratka použitá v referenčních příkladech a v příkladech má následující význam:

DMSO-d₆: deuterovaný dimethylsulfoxid

Porovnávací příklad 1

0,30 g methyl-3-hydroxy-2-pyrazinkarboxylátu připraveného způsobem popsaným v literatuře [J.Heterocycl.Chem., 34, 27 (1997)] se suspenduje v 6 ml dichlormethanu. K připravené suspenzi se postupně přidá 0,54 ml triethylaminu a 0,29 g hydrochloridu glycinmethylesteru. Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin. Po ochlazení se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci s použitím reverzní fáze (eluční prostředek: voda) a získá se 0,16 g methyl-2-[(3-hydroxy-2-pyrazinyl)-karbonyl]amino}acetátu.

IR (KBr) cm⁻¹: 1750, 1735, 1685.

NMR (DMSO-d₆) δ: 3,67 (3H, s), 4,12 (2H, d, J=6 Hz), 7,70-8,30 (2H, m), 9,60-10,10 (1H, m), 13,10 (1H, br s).

Porovnávací příklad 2

Ve 100 ml koncentrované kyseliny sírové se rozpustí 17,00 g methyl-6-brom-3-amino-2-pyrazinkarboxylátu, který se připraví způsobem popsaným v literatuře [J.Am.Chem.Soc., 2798-2800 (1949)]. K suspenzi se při teplotě ledové lázně přidá 10,11 dusitanu sodného a směs se míchá 30 minut. Reakční směs

se vlije do 920 ml methanolu a pak se zahřívá 5 hodin při teplotě zpětného toku. Potom se reakční směs ochladí a zahustí se za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se přidá ke směsi 500 ml ledové vody a 600 ml chloroformu a rozdělí se do vrstev. Organická vrstva se postupně promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Potom se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a získá se tak 6,30 g methyl-6-brom-3-methoxy-2-pyrazin-karboxylátu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1734.

NMR (CDCl_3) δ : 3,97 (3H, s), 4,06 (3H, s), 8,37 (1H, s).

Porovnávací příklad 3

11,38 g methyl-6-brom-3-methoxy-2-pyrazinkarboxylátu se v atmosféře dusíku rozpustí v 227 ml toluenu. K získanému roztoku se postupně přidá 10,32 g benzofenoniminu, 0,42 g tris(dibenzylidenacetonu)-dipalladia, 0,86 g (S)-(-)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu a 6,20 g terc.butoxidu sodného. Vzniklá směs se míchá 1 hodinu při 80 °C. Pak se reakční směs ochladí a zfiltruje se. Filtrát se přečistí chromatografií na sloupci (eluční prostředek: toluen:ethylacetát, 20:1). Získaný olejovitý produkt se rozpustí ve 140 ml tetrahydrofuranu, přidá se 7 ml kyseliny chlorovodíkové 0,2 mol/ml a vzniklý roztok se míchá 15 minut při teplotě místnosti. Vzniklá reakční směs se přidá ke směsi 200 ml chloroformu a 50 ml vody, zalkalizuje se hydroxidem 1 mol/ml, a organická vrstva se oddělí. Pak se organická vrstva promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Takto získaný

zbytek se přečistí chromatografií na sloupci (eluční prostředek: toluen:ethylacetát, 1:1) a získá se tak 3,64 g methyl-6-amino-3-methoxy-2-pyrazinkarboxylátu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1716, 1670.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,20 (2H, br s), 7,77 (1H, s).

Porovnávací příklad 4

V 70 ml methanolu se rozpustí 3,50 g methyl-6-amino-3-methoxy-2-pyrazinkarboxylátu. Pak se zavádí plynný amoniak až k nasycení roztoku amoniakem. Roztok se míchá 14 hodin při teplotě místnosti. Potom se rozpouštědlo z reakční směsi oddestiluje za sníženého tlaku a získá se tak 3,1 g 6-amino-3-methoxy-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1684.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,79 (3H, s), 5,87 (2H, br s), 7,30-7,35 (3H, m).

Porovnávací příklad 5

1,50 g 6-amino-3-methoxy-2-pyrazinkarboxamidu se v atmosféře dusíku za chlazení ledem rozpustí v 12 ml 70% pyridin-hydrofluoridu. Pak se přidá při $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0,71 g dusitanu sodného a reakční směs se míchá 1 hodinu při $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Získaná reakční směs se pak míchá další 1 hodinu při teplotě místnosti. Pak se přidá směs 50 ml ledové vody a 100 ml chloroformu a směs se nechá rozdělit do vrstev. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a

nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Potom se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a získá se tak 1,29 g 6-fluor-3-methoxy-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1706.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,95 (3H, s), 7,55-8,15 (2H, m), 8,39 (1H, d, $J=8,3$ Hz).

Porovnávací příklad 6

Ve 100 ml methanolu se suspenduje 1,96 g methyl-5-amino-3-methoxy-2-pyrazinkarboxylátu, který se připraví způsobem popsáním v literatuře (JP-A-50-105675). Získaná suspenze se nasytí amoniakem zaváděním plynného amoniaku do suspenze při -20 °C. Potom se nechá probíhat v takto získaném roztoku reakce v uzavřené nádobě z nerezavějící ocele při 95 °C po dobu 24 hodin. Po ochlazení se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a získá se tak 1,57 g 5-amino-3-methoxy-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1654, 1637.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,82 (3H, s), 7,30 (3H, br s), 7,30 (1H, br s), 7,43 (1H, s).

Porovnávací příklad 7

0,50 g 5-amino-3-methoxy-2-pyrazinkarboxamidu se v atmosféře dusíku za chlazení ledem rozpustí v 9 ml 70% pyridin-hydrofluoridu. Pak se přidá při -70 °C 0,23 g dusitanu sodného a reakční směs se během 30 minut ohřeje na teplotu -10

°C. Pak se reakční směs se pak míchá 30 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá směs 30 ml ledové vody a 100 ml chloroformu a směs se nechá rozdělit ve vrstvy. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se pak oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci (eluční prostředek: chloroform:methanol, 10:1) a získá se tak 0,37 g 5-fluor-3-methoxy-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1705.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,94 (3H, s), 7,65 (1H, br s), 7,85 (1H, br s), 8,12 (1H, d, $J=8,3$ Hz).

Příklad 1

Ve 3 ml methanolu se suspenduje 0,6 g methyl-6-brom-3-hydroxy-2-pyrazinkarboxylátu který se připraví způsobem popsaným v literatuře (J.Med.Chem., 1969, 12(2), 285-287). Pak se přidá 6 ml 25% vodného amoniaku a získaný roztok se míchá při teplotě místnosti 17 hodin. Potom se pH reakční směsi upraví na 3 přidavkem kyseliny chlorovodíkové 6 mol/l. Rozpouštědlo se pak oddestiluje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá isopropylether a voda a filtrací se získá 0,33 g 6-brom-3-hydroxy-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1665.

NMR (DMSO- d_6) δ : 7,50 (2H, br s), 8,08 (1H, s), 9,95 (1H, br s).

Příklad 2

V 10 ml dimethylformamidu se suspenduje 0,5 g 3,5-dihydroxy-1,2,4-triazin-6-karboxylové kyseliny, která se připraví způsobem popsaným v literatuře (JP-A-54-79292). Pak se přidá 2,06 g N,N'-karbonyldiimidazolu a získaný roztok se míchá 6 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se ochladí ledem, nasytí se plynným amoniakem a míchá se 15 minut při teplotě uvedené výše. Vzniklé krystaly se oddělí filtrací a získá se tak 0,37 g 3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-karboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1732, 1710, 1685, 1656.

NMR (DMSO- d_6) δ : 7,75 (1H, s), 7,97 (1H, s), 12,20-12,80 (2H, m).

Příklad 3

0,5 g 3-hydroxy-2-pyrazinkarboxamidu se suspenduje v 5 ml anhydridu kyseliny octové. Vzniklý roztok se míchá 1 hodinu při 105 °C. Vytvořené krystaly se odfiltrují a získá se tak 0,5 g N²-acetyl-3-hydroxy-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1725, 1695, 1655.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,25 (3H, s), 7,53 (1H, d, J=4 Hz), 7,69 (1H, d, J=4 Hz), 11,70 (1H, br s).

Příklad 4

0,25 g methyl-6-chlor-3-hydroxy-2-pyrazinkarboxylátu, který se připraví způsobem popsaným v literatuře [J.Med.Chem., 285-287 (1969)] se suspenduje v 5 ml 25% vodného amoniaku. Tato

suspenze se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Vzniklé krystaly se odfiltrují a získá se tak 0,18 g 6-chlor-3-hydroxy-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1652.

NMR (DMSO- d_6) δ : 7,22 (2H, br s), 7,91 (1H, s), 10,40 (1H, br s).

Příklad 5

1,00 g 3-hydroxy-2-pyrazinkarboxamidu se suspenduje v 50 ml tetrahydrofuranu. Pak se postupně přidá 3,5 ml triethylaminu a 1,67 ml benzoylchloridu. Získaný roztok se míchá 5 hodin při 60 °C a pak se ochladí. Vzniklé krystaly se odfiltrují. Krystaly se pak suspendují ve směsi 8 ml vody a 1 ml kyseliny chlorovodíkové 1 mol/ml, míchají se 30 minut při teplotě místnosti a odfiltrují se a získá se tak 0,41 g N^2 -benzoyl-3-hydroxy-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1735.

NMR (DMSO- d_6) δ : 7,20-8,40 (7H, m), 12,60 (1H, br s).

Stejným způsobem jaký je uvedený výše se připraví N^2 -(2,2-dimethylpropanoyl)-3-hydroxy-2-pyrazinkarboxamid.

IR (KBr) cm^{-1} : 1725.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,21 (9H, s), 7,49 (1H, d, $J=2$ Hz), 7,95 (1H, d, $J=2$ Hz), 14,80 (1H, br s).

Příklad 6

0,05 g 3-methoxy-2-pyrazinkarboxamid-4-oxidu, který se připraví způsobem popsáním v literatuře [Eur.J.Med.Chem., 15(2), 157-163 (1980)], se rozpustí v 0,5 ml 47% vodného roztoku bromovodíku. Tento roztok se míchá při 45 °C 2 hodiny. Vzniklé krystaly se odfiltrují a postupným promytím ethanolem a diethyletherem se získá 0,03 g 3-hydroxy-2-pyrazin-karboxamid-4-oxidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1695.

NMR (DMSO- d_6) δ : 7,19 (1H, d, $J=6$ Hz), 7,56 (1H, d, $J=6$ Hz), 7,70 (1H, br s), 7,95 (1H, br s), 10,75 (1H, br s).

Příklad 7

0,19 g methyl-2-[(3-hydroxy-2-pyrazinyl)karbonyl]-amino)acetátu se suspenduje ve 4 ml methanolu. Získaná suspenze se nasytí amoniakem zaváděním plynného amoniaku do ledem chlazené suspenze po 30 minut. Vzniklá směs se míchá při výše uvedené suspenze 1 hodinu a pak 15 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se rozpustí ve směsi 4 ml vody a 1 ml methanolu. K získanému roztoku se přidá 0,9 ml kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l. Vzniklé krystaly se odfiltrují a získá se tak 0,16 g N^2 -(2-amino-2-oxoethyl)-3-hydroxy-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1675.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,90 (1H, d, $J=5$ Hz), 7,10 (1H, br s), 7,40 (1H, br s), 7,60-8,40 (2H, m), 9,50 (1H, br s), 13,0 (1H, br s).

Příklad 8

1,51 g jodidu sodného se v atmosféře dusíku rozpustí v 22 ml acetonitrilu. Pak se přidá 1,10 g trimethylsilylchloridu. Získaný roztok se míchá 20 minut při teplotě místnosti. Potom se přidá 0,43 g 6-fluor-3-methoxy-2-pyrazinkarboxamidu. Získaný roztok se pak míchá při výše uvedené teplotě 18 hodin. Potom se přidá k reakční směsi 10 ml vody a 200 ml chloroformu a vrstvy se oddělí. Takto získaná organická vrstva se postupně promyje 5% vodným roztokem thiosíranu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se pak oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se přečistí chromatografií na sloupci (eluční prostředek: hexan:ethylacetát, 2:1) a získá se tak 0,06 g 6-fluor-3-hydroxy-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1685, 1670, 1656.

NMR (CDCl_3): 5,40-7,80 (2H, m), 8,31 (1H, d, $J=7,82$ Hz), 12,33 (1H, s).

Příklad 9

4,00 g 3-hydroxy-2-pyrazinkarboxamidu se suspenduje v 24 ml koncentrované kyseliny sírové. K suspenzi se přidá za chlazení ledem 3,09 g dusičnanu draselného. Získaná směs se míchá 3 hodiny při 40 °C. Reakční směs se vlije do 240 ml vody a vzniklé krystaly se odfiltrují. Takto získané krystaly se suspendují v 80 ml vody a směs se zahřívá 30 minut při teplotě zpětného toku. Po ochlazení se krystaly odfiltrují a získá se tak 2,45 g 3-hydroxy-6-nitro-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1705, 1685, 1655.

NMR (DMSO- d_6) δ : 8,10 (1H, br s), 8,30 (1H, br s), 8,96 (1H, s).

Příklad 10

0,5 g 2-aminomalonaldehydu se suspenduje v 2,1 ml vody. K suspenzi se za chlazení ledem přidá 0,43 g ethylglyoxalátu, a suspenze se míchá 40 minut. Pak se k získané suspenzi přidá 0,85 ml roztoku hydroxidu sodného 5 mol/ml, směs se míchá při výše uvedené teplotě 40 minut. Hodnota pH reakční směsi se pak upraví hydroxidem sodným 1 mol/l na 12 a získá se tak roztok. Hodnota pH tohoto roztoku se pak upraví na 2 přidávkem kyseliny chlorovodíkové 6 mol/ml. Vzniklé krystaly se oddělí filtrací a postupným promytím vodou a 50% (hmotn./hmotn.) ethanolem se získá 0,15 g 3,5-dihydroxy-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1660.

NMR (DMSO- d_6) δ : 6,97 (1H, s).

Příklad 11

0,65 ml diethyl-2-oxomalonatu a 0,5 g 2-aminomalonamidu se suspenduje ve 2,0 ml vody. Za chlazení ledem se přidá 0,85 hydroxidu sodného 5 mol/ml. Vzniklý roztok se míchá 40 minut. Potom se k roztoku při teplotě místnosti přidá 2,55 ml hydroxidu sodného 5 mol/ml a v míchání se pokračuje dalších 30 minut. K reakční směsi se pak přidá ethanol a vzniklá sraženina se odfiltruje a získá se tak 0,24 g 3,5-dihydroxy-6-ethoxy-karbonyl-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1655, 1735.

NMR (D_2O) δ : 1,17 (3H, t, $J=7$ Hz), 4,15 (2H, q, $J=7$ Hz).

Příklad 12

Ve směsi 1,0 ml vody a 1,0 ml ethanolu se suspenduje 0,13 g 3,5-dihydroxy-6-ethoxykarbonyl-2-pyrazinkarboxamidu. Pak se k suspenzi při teplotě místnosti přidá 0,34 ml hydroxidu sodného 5 mol/ml a reakční směs se míchá 16 hodin. Pak se pH reakční směsi upraví na 2 přidávkem kyseliny chlorovodíkové 1 mol/ml. Vzniklé krystaly se odfiltrují a po promytí vodou se získá 0,07 g 3,5-dihydroxy-6-karboxy-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1650.

Příklad 13

0,09 g 5-fluor-3-methoxy-2-pyrazinkarboxamidu se v atmosféře dusíku suspenduje v 3,6 ml acetonitrilu. Potom se k suspenzi postupně přidá 0,16 g jodidu sodného a 0,11 g chlortrimethylsilanu, a reakční směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti. Potom se přidají 2 ml vody a 40 ml chloroformu a reakční směs se rozdělí do vrstev. Organická vrstva se oddělí a postupně se promyje 5% (hmotn./obj.) vodným roztokem thiosíranu hořečnatého a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Potom se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Takto získaný zbytek se přečistí chromatografií na sloupci (eluční prostředek: chloroform) a získá se tak 0,01 g 5-fluor-3-hydroxy-2-pyrazinkarboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1670.

NMR (CDCl₃) δ : 5,80 (1H, s), 7,45 (1H, br s), 7,93 (1H, D, J=7,8 Hz), 12,93 (1H, s).

Příklad 14

0,1 g ethyl-5-oxo-3-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-karboxylátu připraveného způsobem popsaným v literatuře (J.Am.Chem.Soc., 1956, 78, 1258-1259) se rozpustí v 5 ml ethanolu. Pak se do roztoku zavádí při teplotě místnosti 30 minut plynný amoniak k nasycení roztoku amoniakem. Roztok se pak nechá v klidu 15 hodin při výše uvedené teplotě a vzniklé krystaly se odfiltrují. Oddělené krystaly se pak promyjí třemi 5 ml podíly ethanolu a získá se tak 0,05 g 5-oxo-3-thioxo-2,3,4,-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-karboxamidu.

IR (KBr) cm⁻¹: 1645.

NMR (DMSO-d₆) δ : 3,30 (4H, br s).

Příklad 15

6-oxo-1,6-dihydro-5-pyrimidinkarboxamid se připraví způsobem popsaným v literatuře (viz mezinárodní patentová přihláška: WO 98130549).

Příklad 16

3-oxo-2,3-dihydro-4-pyridazinkarboxamid se připraví způsobem popsaným v literatuře (viz Chemische Berichte, 1964, 97, 3349-3353).

Příklad 17

0,06 g ethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-karboxylátu se rozpustí v 5 ml ethanolu. Potom se získaný roztok při 10 °C nasytí amoniakem způsobem, při kterém se do roztoku zavádí 20 minut plynný amoniak. Pak se roztok ponechá v klidu při teplotě místnosti 15 hodin a vzniklé krystaly se oddělí filtrací. Získané krystaly se postupně promyjí dvěma 2 ml podíly ethanolu a pak dvěma 1 ml podíly methanolu a získá se tak 0,03 g 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-karboxamidu.

IR (KBr) cm^{-1} : 1654.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,60 (4H, br s), 7,44 (1H, br s), 8,39 (1H, s), 9,74 (1H, br s).

Příklad 18

0,4 g methyl-3-hydroxy-2-pyrazinkarboxylátu se rozpustí ve 4 ml dimethylsulfoxidu. Pak se k roztoku postupně přidá 0,27 g kyseliny L-asparagové a 0,85 ml triethylaminu, a reakční směs se pak míchá 6 hodin při 50 °C. Vzniklé krystaly se pak odfiltrují a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. K získanému zbytku se pak přidá 2 ml vody a 0,2 ml methanolu. Vzniklá sraženina se odfiltruje a získá se tak 0,09 g (2S)-2-[[(3-oxo-3,4-dihydro-2-pyrazinyl) karbonyl] amino}-butandioové kyseliny.

IR (KBr) cm^{-1} : 1695, 1680, 1665.

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,83 (2H, d, $J=5$ Hz), 4,50-5,00 (1H, m), 7,60-8,05 (2H, m), 9,95 (1H, d, $J=9$ Hz), 12,30 (3H, br s).

Příklad 19

V 5 ml dimethylsulfoxidu se rozpustí 0,42 g L-alanyl-L-alanin-trifluoracetátu. Pak se k roztoku postupně přidá 1,07 ml triethylaminu a 0,71 g methyl-3-hydroxy-2-pyrazin-karboxylátu a reakční směs se míchá 17 hodin při 40 °C. Potom se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a k získanému zbytku se přidají 2 ml vody. Sražený produkt se odfiltruje a přečištěním chromatografií na sloupci (eluční prostředek: chloroform:methanol, 30:1) se získá 0,035 g (2S)-2-[(2S)-2-[(3-oxo-3,4-dihydroxy-2-pyrazinyl)karbonyl]-amino]propanoyl)amino]propanové kyseliny.

IR (KBr) cm^{-1} : 1665, 1675, 1655.

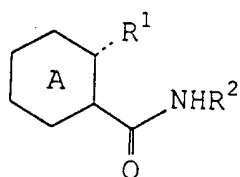
NMR (DMSO- d_6) δ : 1,28 (3H, d, $J=7$ Hz), 1,32 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,95-4,95 (2H, m), 5,1 (2H, br s), 7,71 (1H, d, $J=3$ Hz), 7,87 (1H, d, $J=3$ Hz), 8,32 (1H, d, $J=7$ Hz), 9,9 (1H, br s).

Průmyslová využitelnost

Protivirový prostředek obsahující derivát dusíkatého heterocyklického karboxamidu obecného vzorce (1) nebo jeho sůl, který je vhodný pro prevenci a léčbu virových infekcí a zejména pro léčbu virových chřipkových infekcí.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Protivirový prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje derivát dusíkatého heterocyklického karboxamidu obecného vzorce



kde kruh A znamená substituovaný nebo nesubstituovaný pyrazinový, pyrimidinový, pyridazinový nebo triazinový kruh; R¹ znamená O nebo OH; R² znamená atom vodíku, acylovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylalkylovou nebo karboxyalkylovou skupinu; a přerušovaná linie znamená jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu;

nebo jeho sůl.

2. Protivirový přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že kruh A znamená substituovaný nebo nesubstituovaný pyrazinový, pyrimidinový nebo triazinový kruh.

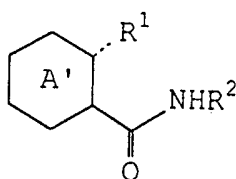
3. Protivirový přípravek podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m , že kruh A znamená substituovaný nebo nesubstituovaný pyrazinový kruh.

4. Protivirový přípravek podle nároku kteréhokoli z nároků 1 až 3 v y z n a č u j í c í s e t í m , že cílený virus je ze skupiny zahrnující virus chřipky, virus hepatitidy typu A, virus hepatitidy typu B, virus hepatitidy typu C, poliovirus,

echovirus, Coxsackie virus, enterovirus, rhinovirus, rotavirus, virus Newcastle choroby, virus příušnic, virus vezikulózní stomatitidy nebo virus japonské encefalitidy.

5. Protivirový přípravek podle nároku 4 v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedený virus je virus chřipky.

6. Derivát dusíkatého heterocyklického karboxamidu obecného vzorce



kde kruh A' znamená pyrazinový kruh substituovaný atomem halogenu, hydroxylovou skupinou nebo oxidovou skupinou; R¹ znamená O nebo OH; R² znamená atom vodíku, acylovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylalkylovou nebo karboxyalkylovou skupinu; a přerušovaná linie znamená jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu;

nebo jeho sůl.

7. Derivát dusíkatého heterocyklického karboxamidu podle nároku 6, kde kruh A' znamená pyrazinový kruh substituovaný atomem halogenu; a R² znamená atom vodíku.