

## О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ 3-ГИДРОКСИ-6-ФТОРПИРАЗИН-2-КАРБОКСАМИДА (ФАВИПИРАВИРА) С АРИНАМИ

**В.В. Завьялова<sup>1</sup>, Н.В. Словеснова<sup>1,2</sup>, В.Е. Петрова<sup>2</sup>, А.Ю. Петров<sup>1,2</sup>, С.Е. Ватолина<sup>2</sup>, А.П. Криночкин<sup>2,3</sup>, И.С. Ковалев<sup>2</sup>, О.В. Шабунина<sup>4</sup>, Д.С. Копчук<sup>2,3</sup>, Г.В. Зырянов<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup> Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

<sup>4</sup> Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус», Россия

✉ g.v.zyrianov@urfu.ru

**Аннотация.** 3-Гидрокси-6-фторпирозин-2-карбоксамид (фавипиравир) был одним из препаратов, рекомендованных для терапии COVID-19. Как и для других лекарственных препаратов, для фавипиравира актуальным является вопрос утилизации лекарственных субстанций с истекшим сроком годности. В рамках данной статьи нами исследован способ возможной химической утилизации фавипиравира путем его взаимодействия с аринами (1,2-дегидробензолами) с образованием практически ценных изохинолинов.

**Ключевые слова:** COVID-19, 3-гидрокси-6-фторпирозин-2-карбоксамид, фавипиравир, утилизация, арины, 3-фторизохинолин-1-карбоксамид.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках Мегагранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-1118 от 29 июня 2022 г.)

**Для цитирования:** О взаимодействии 3-гидрокси-6-фторпирозин-2-карбоксамид (фавипиравира) с аринами / В.В. Завьялова, Н.В. Словеснова, В.Е. Петрова и др. // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2024. Т. 16, № 4. С. 127–132. DOI: 10.14529/chem240412

Original article  
DOI: 10.14529/chem240412

## ON THE INTERACTION OF 6-FLUORO-3-HYDROXYPYRAZINE-2-CARBOXAMIDE (FAVIPIRAVIR) WITH ARYNES

**V.V. Zavyalova<sup>1</sup>, N.V. Slovesnova<sup>1,2</sup>, V.E. Petrova<sup>2</sup>, A.Yu. Petrov<sup>1,2</sup>, S.E. Vatolina<sup>2</sup>, A.P. Krinochkin<sup>2,3</sup>, I.S. Kovalev<sup>2</sup>, O.V. Shabunina<sup>4</sup>, D.S. Kopychuk<sup>2,3</sup>, G.V. Zyryanov<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup> I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of UB of the RAS, Yekaterinburg, Russia

<sup>4</sup> Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Russia

✉ g.v.zyrianov@urfu.ru

**Abstract.** 6-Fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide (favipiravir) was one of the drugs recommended for the treatment of COVID-19. As with other drugs, the issue of disposal of expired medicinal substances is relevant for favipiravir. In the present study we investigated a method for possible chemical utilization of favipiravir by its reaction with arynes (1,2-dehydrobenzenes) to form isoquinolines, usable in practice.

© Завьялова В.В., Словеснова Н.В., Петрова В.Е., Петров А.Ю., Ватолина С.Е., Криночкин А.П., Ковалев И.С., Шабунина О.В., Копчук Д.С., Зырянов Г.В., 2024.

**Keywords:** COVID-19, 6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide, favipiravir, utilization, arynes, 3-fluoroisoquinoline-1-carboxamide

**Acknowledgments.** The work was carried out within the framework of the Megagrant of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-1118 dated June 29, 2022).

**For citation:** Zavyalova V.V., Slovesnova N.V., Petrova V.E., Petrov A.Yu., Vatolina S.E., Krinochkin A.P., Kovalev I.S., Kopchuk D.S., Zyryanov G.V. On the interaction of 6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide (favipiravir) with arynes. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chem.* 2024;16(4):127–132. (In Russ.) DOI: 10.14529/chem240412

## Введение

Развитие фармацевтической промышленности приводит к появлению новых лекарственных препаратов на рынке. Вместе с тем чрезвычайно остро встает вопрос эффективной утилизации неиспользованных препаратов, например, путем их возврата в оборот [1, 2] или уничтожения/захоронения препаратов с истекшим сроком годности [3]. Последнее осложнено как этическими аспектами, так и местными или национальными законодательными актами. Например, большинство респондентов выбрасывают неиспользуемые лекарственные препараты [4], а в РФ лишь с 2023 года действует единый оператор, ответственный за сбор и уничтожение лекарственных препаратов [5]. Наиболее рациональным способом утилизации лекарственных препаратов можно рассматривать их возможное использование в качестве синтонов для получения биоактивных веществ. В рамках настоящей работы нами проведено исследование одного из таких подходов на примере 3-гидрокси-6-фторпиразин-2-карбоксамид (препарат фавипиравир), рекомендованного для терапии COVID-19 на начальном этапе пандемии [6–10]. Известно, что пиразины способны вступать во внутримолекулярные реакции Дильса – Альдера с ацетиленовыми фрагментами в боковой цепи с образованием аннелированных пиридинов [11–13]. В ряде случаев взаимодействие с диенофилами приводит к достройке дополнительных гетероциклов к пиразиновому циклу, не вызывая его трансформации. Например, испанскими авторами описано межмолекулярное взаимодействие бис(дибромметил)пиразина с енаминами и алкинами в присутствии иодида натрия в условиях микроволнового облучения с образованием замещенных хиноксалинов с приемлемыми выходами. Взаимодействие протекает через *in situ* образование высокорекреационного *o*-хинидометана [14]. 5-(Алкил/ариламино)-6-хлорпиразин-2,3-дикарбонитрилы взаимодействовали с фенилацетиленом с образованием пирроло[2,3-*b*]пиразинов – продуктов синтеза индолов по Лароку [15]. Бис-*O*-триметилсилиловый эфир 2-фенил-2*H*-пирроло[3,4-*b*]пиразина в реакции с метилакрилатом давал хиноксалин с выходом до 38 % [16]. Описано несколько случаев реакций циклоприсоединения с участием хиноксалинов. Так, имеются примеры процессов межмолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения хиноксалинов с нитриллиминами [17] или кетеном [18], а также один случай внутримолекулярного циклоприсоединения в 1-(4-хлорфенил)-2-[3-(4-хлорфенил)хиноксалин-2(1*H*)-илиден]этаноне под действием оксалилхлорида с образованием пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2-диона [19]. Описаны два примера взаимодействия пиразинов с аринами. В одном случае метил 3-(аминотриметилсилил)пиразин-2-карбоксилат образовывал пиразино[2,3-*b*]хинолин-10(5*H*)-он при взаимодействии с 1,2-дегидробензолом [20]. Во втором случае китайскими авторами опубликовано Cu-катализируемое взаимодействие аринов с иодозамещенными пиразинами и хиноксалинами, а также с другими азаетероциклами, с образованием соответствующих 2-иодгетеробиариллов [21].

В рамках настоящей работы нами в рамках поиска возможных путей химической утилизации 3-гидрокси-6-фторпиразин-2-карбоксамид (фавипиравира) было исследовано его взаимодействие с двумя аринами, генерированными *in situ* из антраниловой и 2-амино-4,5-дифторбензойной кислот.

## Экспериментальная часть

Субстанция исходного 3-гидрокси-6-фторпиразин-2-карбоксамид (**3**) получена путем экстракции из таблеток Ареплививир®, серия 121121, годен до 01.2024, производитель «Промомед». Наибольший выход действующего вещества (74,75 %) был найден для способов с использованием этилацетата или этанола (50 мл) в качестве экстрагентов.

**Взаимодействие 3-гидрокси-6-фторпиразин-2-карбоксамид (3) с аринами.** В 40 мл сухого толуола было суспендировано 75 мг (0,48 ммоль) соединения **1**, к суспензии было добавлено 0,24 мл (1,44 ммоль) изоамилнитрита. Полученную смесь перемешивали при кипячении в атмосфере аргона и по каплям в течение 30 мин добавляли раствор соответствующей антралиловой кислоты (1,44 ммоль) в 15 мл сухого 1,4-диоксана. После этого смесь кипятили в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, промывали 3 М водным раствором NaOH (3 × 50 мл), органический слой был высушен над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтрован, растворители были отогнаны при пониженном давлении.

**3-Фторизохинолин-1-карбоксамид (4б).** Продукт был выделен колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – CHCl<sub>3</sub>, затем смесь этилацетат/CHCl<sub>3</sub> (9:1) Аналитический образец продукта был получен перекристаллизацией из MeCN. R<sub>f</sub> 0,6. 22 мг (24 %). T<sub>пл</sub> = 165–167 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>, м. д., J/Гц): 5,78 (уш. с, 1H, NH<sub>2</sub>); 7,44–7,46 и 7,83–7,86 (оба м, 1H, H-5 и H-8 (изохинолин)); 7,61–7,65 и 7,71–7,74 (оба м, 1H, H-6 и H-7 (изохинолин)); 7,77–7,86 (уш. с, 1H, NH<sub>2</sub>), 9,54–9,57 (м, 1H, H-4 (изохинолин)). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (564 МГц, CDCl<sub>3</sub>, м. д.): –78,69 (с, 1F). MS ESI: m/z (I, %): 191,06 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 192,07 (10,8) [M+H+1]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 63,29; H 3,58; N 14,90. Вычислено, %: C 63,16; H 3,71; N 14,73.

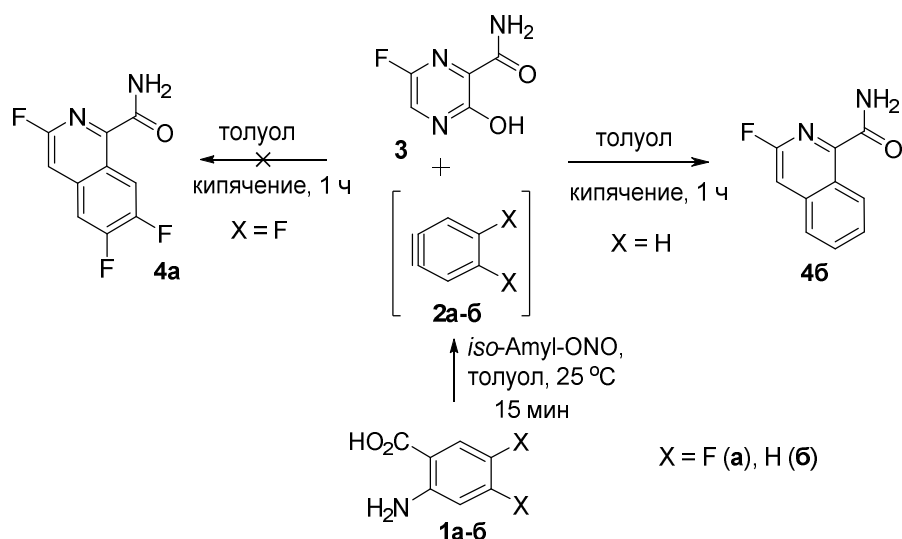
**Спектры ЯМР** регистрировали при комнатной температуре на Bruker Avance-600, 298 К, разрешение ±0,01 м. д., внутренний стандарт TMS.

### Обсуждение результатов

Таким образом, примеров взаимодействия пиразинов с аринами, приводящих к образованию продуктов трансформации пиразинового цикла, до настоящего времени в литературе описано не было. С другой стороны, аннелирование фрагментов карбо- и гетероциклов к пиразинам в результате реакций с другими диенофилами приводит к образованию перспективных структур, что, по нашему мнению, может быть успешно применено для модификации 3-гидрокси-6-фторпиразин-2-карбоксамид **3**.

Исходный субстрат был получен путем экстракции из таблеток Фавипиравир®. Наибольший выход действующего вещества (74,75 %) был найден для способов с использованием этилацетата или этанола (50 мл) в качестве экстрагентов.

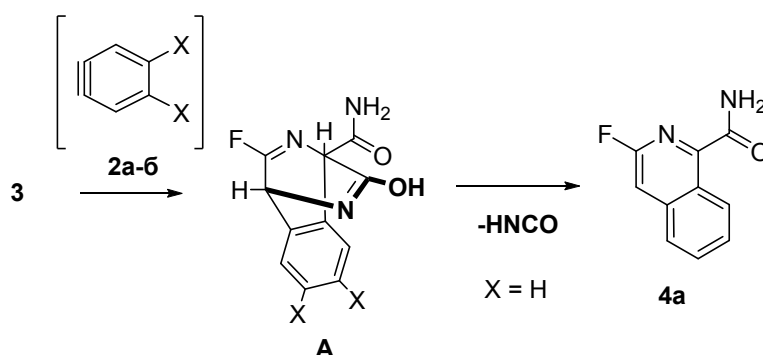
Далее было изучено взаимодействие соединения **3** с аринами, генерированными *in situ* из 2-амино-4,5-дифторбензойной и антралиловой кислот по ранее описанным методам [23–25], а именно путем добавления раствора соответствующей кислоты к суспензии исходного пиразина толуоле в присутствии *изо*-амилнитрита при нагревании. При использовании *о*-дифторарина **2а**, генерированного из 2-амино-4,5-дифторбензойной кислоты, наблюдалось интенсивное осмоление реакционной массы и ожидаемый изохинолин **4а** выделен не был, что в принципе согласуется с имеющимися у нас данными по изучению трансформаций 1,2,4-триазинов с аринами, когда для галогенаринов взаимодействие осложнялось протеканием «неариновых» трансформаций [22–24].



При взаимодействии соединения **1** с 1,2-дегидробензолом **26** с выходом 40 % был получен продукт **4a**, строение которого как 3-фторизохинолин-1-карбоксамид было доказано на основании данных спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ , масс-спектрометрии, а также данных элементного анализа.

Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют сигналы протонов вновь образованной хинолиновой системы в виде мультиплетов в области 7,44–7,86 м. д., сигнал протона вновь образованного пиридинового фрагмента в виде мультиплета в области 9,54–9,57, а также сигналы протонов амидной группы в виде двух уширенных синглетов. В масс-спектре фиксируется пик молекулярного иона.

Образование изохинолина **4a** можно объяснить, исходя из ранее полученных нами результатов. Так, на первом этапе имеет место циклоприсоединение арина к пиразину с образованием интермедиата **A**, который, в случае  $\text{X} = \text{H}$ , стабилизируется путем отщепления изоциановой кислоты и образует целевой изохинолин **4a**.



Можно отметить высокую хемоселективность процесса в данном случае в отличие от реакции с *o*-дифторарином. Так, несмотря на наличие фрагмента первичного амида в исходном пиразине **3** и конечном изохинолине **4a**, нами не фиксировалось образования продуктов нитрозирования, например, по атому азота фрагмента амида действием  $\text{NO}^+$ , образующегося из амилнитрита *in situ*. Следует упомянуть, что ранее нами в 1,2,4-триазилах наблюдались, наряду с ариновыми трансформациями, некоторые побочные процессы с участием функциональных групп азинового каркаса. Например, в случае взаимодействия 3-(2-пиридил)-замещенных 5-фенацил-1,2,4-триазинов с 1,2-дегидробензолом нами фиксировалось образование 1-(2-пиридил)изохинолин-3-карбонитрилов как продуктов *C*-нитрозирования фрагмента фенацила и реакции по типу Богера между 1,2,4-триазином и данным диенофилом [25].

Синтезированный в рамках данной статьи изохинолин **4a** является перспективным синтоном, например, он может быть использован для получения недавно описанного лекарственного кандидата для терапии гепатита С [26].

### Заключение

Таким образом, в рамках настоящей статьи нами был предложен один из способов химической утилизации 3-гидрокси-6-фторпиразин-2-карбоксамид (фавипиравира) **3** посредством его взаимодействия с 1,2-дегидробензолом, генерированным *in situ* из антралиловой кислоты. Реакция протекает в течение короткого времени и с выходом 40 % приводит к образованию 3-фторизохинолин-1-карбоксамид **3**, который является ценным прекурсором, в частности, он может быть использован для синтеза препаратов для лечения гепатита С. Структура полученного продукта была однозначно доказана с использованием спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ , а также данных элементного анализа и масс-спектрометрии. В результате взаимодействия **3** с *o*-дифторарином, генерированным из 2-амино-4,5-дифторбензойной кислоты, образования целевого изохинолина не фиксировалось, возможно, из-за интенсивного осмоления реакционной массы вследствие протекания побочных трансформаций. Изучение применимости других антралиловых кислот продолжается.

Список источников

1. *Pomerantz J.M.* // *Med. Gen. Med.* 2004. V. 6, Iss. 2. P. 4. PMID: 15266231
2. *Connelly D.* // *The Pharmaceutical Journal.* 2018. V. 301, Iss. 7915. P. 20. DOI: 10.1211/PJ.2018.20205091.
3. *Faez A.* // *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020. V. 17, Iss. 3. Article № 787. DOI: 10.3390/ijerph17030787
4. *Sonowal S., Desai C., Kapadia J.D. et al.* // *J. Basic. Clin. Pharm.* 2017. V. 8, Iss. 1. P. 4. DOI: 10.4103/0976-0105.195079
5. Письмо Минздрава РФ (Минздрав РФ) № 25–4/9317 от 20.09.2023.
6. *Матвеев А.В., Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А.* // *Качественная клиническая практика.* 2020. № S4. С. 106.
7. *Hassaniyazad M., Bazram A., Hassanipour S. et al.* // *Trials.* 2020. V. 21, Iss. 1. P. 886. DOI: 10.1186/s13063-020-04747-8.
8. *Hashemian S.M., Khoundabi B., Velayati A.A. et al.* // *Int. Immunopharmacol.* 2022. V. 102. P. 107693. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107693
9. *Mutair A.A., Shamou J., Alhumaid S. et al.* // *Journal of Infection and Public Health.* 2022. V. 15, Iss. 4. P. 389. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.01.013
10. *Bosaeed M., Alharbi A., Mahmoud E. et al.* // *Clin. Microbiol. Infect.* 2022. V. 28, Iss. 4. P. 602. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.12.026
11. *Haidar N., van der Plas H.C.* // *Tetrahedron.* 1990. V. 46, Iss. 10. P. 3641. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)81533-7
12. *Brach N., Popek L., Truong M. et al.* // *Organic Letters.* 2024. DOI: 10.1021/acs.orglett.3c03052ff.fhal-04262921f
13. *Geurtsen B., de Bie D.A., van der Plas H.C.* // *Tetrahedron.* 1989. V. 45, Iss. 20. P. 6519. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)89528-4
14. *Díaz-Ortiz A., de la Hoz A., Moreno A. et al.* // *Synlett.* 2002. V. 12. P. 2037. DOI: 10.1055/s-2002-35593.
15. *Keivanloo A., Bakherad M., Nasr-Isfahani H. et al.* // *Tetrahedron Letters.* 2012. V. 53. P. 3126. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.04.016
16. *Troll T., Schmid K.* // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* 1986. P. 1641. DOI: 10.1002/jhet.5570230607
17. *Lauria A., Guarcello A., Macaluso G.* // *Tetrahedron Letters.* 2009. V. 50, Iss. 52. P. 7333. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.10.062.
18. *Nakahara K., Yamaguchi K., Yoshitake Y.* // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 2009. V. 57. Is. 8. P. 846. DOI: 10.1248/cpb.57.846
19. *Silaichev P.S., Kryuchkova M.A., Maslivets A.N.* // *Russian Journal of Organic Chemistry.* 2009. V.45, Iss. 11. P. 1730. DOI: 10.1134/S1070428009110293.
20. *Khanapure S.P., Bhawal B.M., Biehl E.R.* // *Heterocycles.* 1991. V. 32. P. 1773
21. *Cao W.-X., Zhu L., He Y. et al.* // *Angewandte Chemie International Edition.* 2023. V. 62, Iss. 39. Article № e202305146. DOI: 10.1002/anie.202305146.
22. *Nikonov I.L., Kopchuk D.S., Kovalev I.S. et al.* // *Tetrahedron Letters.* 2013. V. 54. P. 6427. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.09.042
23. *Kopchuk D.S., Nikonov I.L., Khasanov A.F. et al.* // *Organic and Biomolecular Chemistry.* 2018. V. 16. P. 5119. DOI: 10.1039/C8OB00847G
24. *Moseev T.D., Varaksin M.V., Lavrinchenko I.A. et al.* // *Tetrahedron.* 2020. V. 76, Iss. 18. Article № 131147. DOI: 10.1016/j.tet.2020.131147
25. *Kopchuk D.S., Krinochkin A.P., Khasanov A.F. et al.* // *Synlett.* 2018. V. 29. P. 483. DOI: 10.1055/s-0036-1590961
26. *Laurent D.R.S., Serrano-Wu M.H., Belema M. et al.* // *J. Med. Chem.* 2014. V. 57. P. 1976. DOI: 10.1021/jm301796k

**Завьялова Валерия Вадимовна** – студент 4 курса фармацевтического факультета, фармацевт, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: lera.zevyalova.199@gmail.com

**Словеснова Наталья Валерьевна** – ассистент кафедры фармации, Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия; младший научный сотрудник кафедры органической и биомолекулярной химии, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: saarge@mail.ru

**Петрова Виктория Евгеньевна** – лаборант-исследователь Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: viktorija.petrova@urfu.ru

**Петров Александр Юрьевич** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармации, Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия; химик-аналитик Циклотронного центра ядерной медицины ФТИ УрФУ, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: uniitmp@yandex.ru

**Ватолина Светлана Евгеньевна** – лаборант-исследователь Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: svetlana.vatolina@urfu.me

**Криночкин Алексей Петрович** – кандидат химических наук, научный сотрудник Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия; младший научный сотрудник Лаборатории органических материалов, Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия. E-mail: a.p.krinochkin@urfu.ru

**Ковалев Игорь Сергеевич** – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: i.s.kovalev@urfu.ru

**Шабунина Ольга Владимировна** – кандидат химических наук, доцент Научного центра трансляционной медицины, Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус», Россия. E-mail: shabunina.ov@talantiuspeh.ru

**Копчук Дмитрий Сергеевич** – доктор химических наук, старший научный сотрудник Лаборатории координационных соединений, Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия; ведущий научный сотрудник Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: dkopchuk@mail.ru

**Зырянов Григорий Васильевич** – доктор химических наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник Лаборатории координационных соединений, Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург Россия; профессор кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ, Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: gvzyryanov@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 15 мая 2024 г.  
The article was submitted 15 May 2024.*