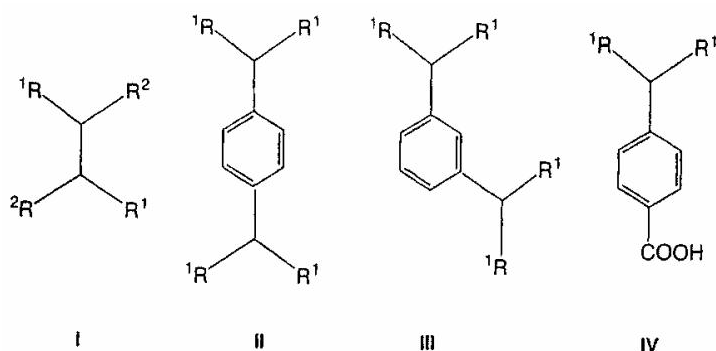


У дослідженнях, спрямованих на пошук нових сполук з антивірусного дією проти ВІЛ-1 та ВІЛ-2, що спричинюють захворювання на СНІД, деякі похідні 4-гідроксикумарину, наприклад фенопрокумон, виявили значну активність (H. I. Skulnick et al., J. Med. Chem. 40 (1997) 1149). Цей винахід надав сильного поштовху до подальшого дослідження нових похідних гідроксикумарину, що дало в результаті синтезування 3,3',3'',3'''-(1,4-диметилєнфєніл)тетракіс[4-гідроксикумарину] з активністю $IC_{50}=1,5\mu M$ (H. Zhao et al., J. Med. Chem. 40 (1997) 242).

Слід особливо відзначити, що похідні гідроксикумарину можуть використовуватись як оральні непептидні інгібітори протеази і інтегрази ВІЛ-1, та деякі з названих похідних вже проходять першу та другу фазу клінічних досліджень.

Грунтуючись на попередньому досвіді, винахідники приготували ряд нових гідрокси та полігідрокси похідних кумарину, щоб винайти ще більш активні препарати з експресованою активністю проти вірусів ВІЛ-1 та ВІЛ-2.

Цей винахід стосується нових гідрокси та полігідрокси похідних кумарину, сплавлених з діальдегідними та альдегідними кислотами, загальних формул I, II, III і IV:



де

$R^1=R^2=4\text{-гідроксикумарин}$;

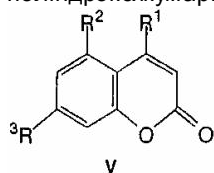
$R^1=R^2=4,7\text{-дигідроксикумарин}$;

$R^1=R^2=4,5,7\text{-тригідроксикумарин}$;

$R^1=4\text{-гідроксикумарин}$, $R^2=-CH(OH)CH_3$.

Об'єктами винаходу є також процеси приготування гідрокси та полігідрокси похідних кумарину, які сплавлено з діальдегідними й альдегідними кислотами, та їх антивірусна дія.

Відповідно до цього винаходу нові гідрокси та полігідрокси похідні кумарину, які сплавлено з діальдегідними та альдегідними кислотами, загальних формул I, II, III і IV, готуються з вихідного гідрокси- та полігідроксикумарину формули V



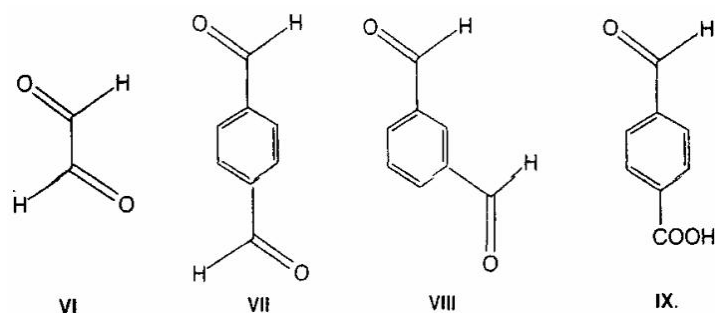
де

$R^1=OH$, $R^2=R^3=H$;

$R^1=R^2=OH$, $R^3=H$;

$R^1=R^2=R^3=OH$,

шляхом проведення реакцій конденсації в етанолі чи в крижаній оцтовій кислоті з діальдегідними та альдегідними кислотами, що мають формули VI, VII, VIII і IX:

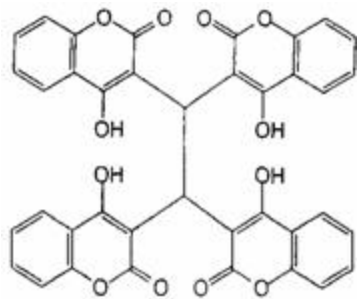


Нові гідрокси і полігідрокси похідні кумарину відповідно до цього винаходу виявляють антивірусну дію проти вірусу ВІЛ-1.

Винахід проілюстровано поданими нижче Прикладами, які ні в який спосіб не обмежують його обсяги.

Приклад 1

3,3',3'',3'''-етилєнтетракіс [4-гідроксикумарин]



X

4-гідроксикумарин (10,00г; 61,7ммоль) розчинили в крижаній оцтовій кислоті (70,0мл) і до цього розчину додали 30% водний розчин гліюксалу (2,75мл; 17,0ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 5 годин. Після охолодження одержали жовтий осад (7,21г; 70%), який перекристалізували з крижаної оцтової кислоти. Т.пл. 298-300°C.

Аналіз:

розраховано для $C_{38}H_{22}O_{12}$: C=68,06; H=3,31

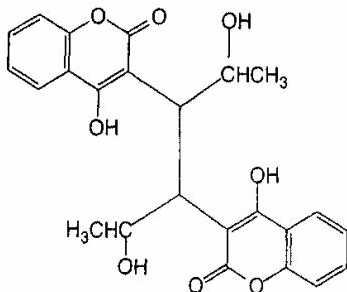
знайдено: C=68,33; H=3,12

FABMS: m/z: 671 (M^+)

ІЧ (KBr): ν/cm^{-1} : 3447 (br); 1719; 1637, 1607; 761.

Приклад 2

3,4-ди(4-гідроксикумарин)-гексан-2,5-діол



XI

4-гідроксикумарин (10,00г; 61,7ммоль) розчинили у 96% етанолі (50,0мл) і до цього розчину додали 30% водний розчин гліюксалу (2,75мл; 17,0ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 15 хвилин. Одержаний білий осад фільтрували in vacuo і кілька разів промивали гарячим 96% етанолом (6,05г, 58%). Т.пл. 309-310°C.

Аналіз:

розраховано для $C_{24}H_{22}O_8$: C=65,75; H=5,06

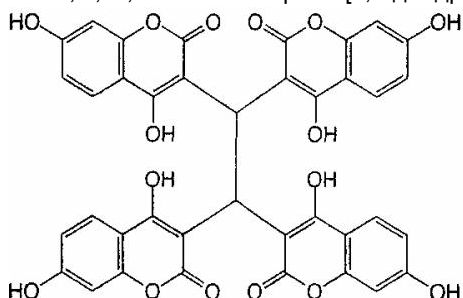
знайдено: C=65,64; H=5,04

FABMS: m/z: 439 (M^+)

ІЧ (KBr): ν/cm^{-1} : 3389 (br); 2981; 1721; 1669; 1640; 1236; 761.

Приклад 3

3,3',3'',3'''-етилентетракис [4,7-дигідроксикумарин]



XII

До розчину 4,7-дигідроксикумарину (2,50г; 14,0ммоль) в абсолютному етанолі (10,0мл) додали 30% водний розчин гліюксалу (0,65мл; 3,86ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 4 годин, випускаючи етанол під час реакції, після охолодження залишили на ніч при -13°C, і одержаний жовтий осад фільтрували in vacuo (1,20г; 47%). Його перекристалізували з суміші N,N-диметилформамід/крижана оцтова кислота (1:1). Т.пл. >300°C.

Аналіз:

розраховано для $C_{38}H_{22}O_{16}$: C=62,13; H=3,02

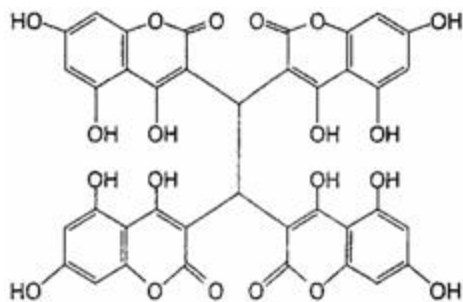
знайдено: C=62,39; H=2,65

FABMS: m/z: 735 (M^+)

ІЧ (KBr): ν/cm^{-1} : 3435 (br); 1720; 1630; 1601; 760.

Приклад 4

3,3',3'',3'''-етилентетракис [4,5,7-тригідроксикумарин]



XIII

До розчину 4,5,7-тригідроксикумарину (2,00г; 10,3ммоль) в абсолютному етанолі (10,0мл) додали 30% водний розчин гліоксалу (0,50мл; 2,84ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 30 хвилин і потім випарили до однієї третини об'єму. До залишку в колбі додали петролейний ефір з низькою точкою кипіння і перемішували його протягом однієї години при кімнатній температурі. При цьому гелеподібний розчин перетворився на жовтогаряче-коричневий осад у вигляді дрібних кристалів (1,44г; 70%). Його перекристалізували з 96% суміші етанол/крижана оцтова кислота (1:1). Т.пл. >300°C.

Аналіз:

розраховано для $C_{38}H_{22}O_{20} \cdot xH_2O$: C=55,89; H=2,96

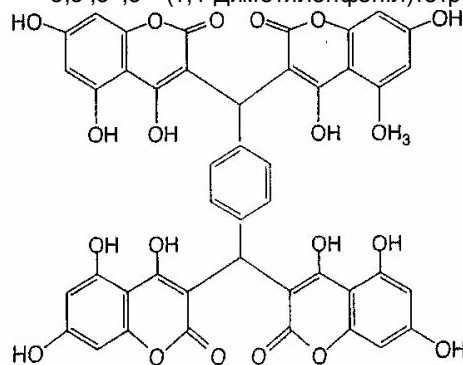
знайдено: C=55,53; H=3,32

FABMS: m/z: 799 (M^+)

ІЧ (KBr): ν/cm^{-1} : 3423 (br); 2959; 1618; 1299; 1157; 761.

Приклад 5

3,3',3'',3'''-(1,4-Диметиленфеніл)тетракis [4,5,7-тригідроксикумарин]



XIV

До розчину 4,5,7-тригідроксикумарину (3,00г, 15,5ммоль) в 96% етанолі (15,0мл) додали терефталдальдегід (0,57г; 4,26ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 30 хвилин, і утворився надлишковий гелеподібний осад. Одержаний осад профільтрували in vacuo і потім перенесли до колби, до якої також додавали впродовж однієї години, перемішуючи, діізопропиловий ефір (30,0мл) при кімнатній температурі. Отриманий жовтогаряче-червоний осад відфільтрували й висушили (2,92г; 86%). Т.пл. 228-230°C.

Аналіз:

розраховано для $C_{44}H_{26}O_{20}$: C=60,42; H=3,00

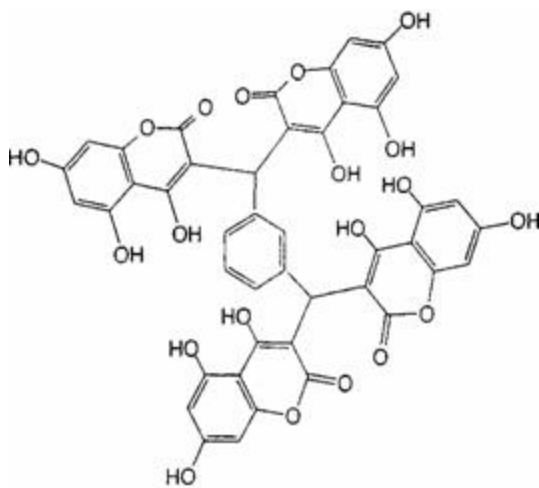
знайдено: C=60,37; H=2,76

FABMS; m/z: 875 (M^+)

ІЧ (KBr): ν/cm^{-1} : 3380 (br); 1618; 1622; 1601; 1260; 760.

Приклад 6

3,3',3'',3'''-(1,3-диметиленфеніл)тетракis[4,5,7-тригідроксикумарин]



XV

До розчину 4,5,7-тригідроксикумарину (3,00г; 15,5ммоль) в 96% етанолі (15,0мл) додали ізофталдальдегід (0,57г; 4,26ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 3,5 годин, і утворився надлишковий гелеподібний осад. Одержаний осад фільтрували *in vacuo* і потім перенесли до колби, куди також додавали впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі, перемішуючи, діізопропиловий ефір (150,0мл) і потім ще протягом години із зворотним холодильником. Після охолодження отримали червоно-коричневий осад, який відфільтрували й висушили (3,33г; 98%). Т.пл. >300°C.

Аналіз:

розраховано для $C_{44}H_{26}O_{20}$: C=60,42; H=3,00

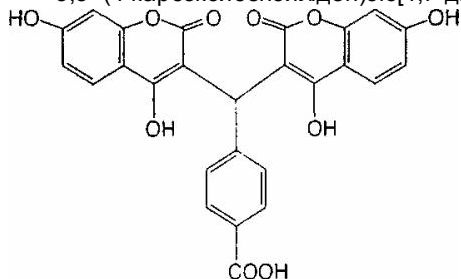
знайдено: C=60,48; H=3,04

FABMS: m/z: 875 (M^+)

ІЧ (KBr): ν/cm^{-1} : 3374 (br); 1640; 1610; 1597; 1249; 761.

Приклад 7

3,3'-(4-карбоксибензиліден)біс[4,7-дигідроксикумарин]



XVI

До розчину 4,7-дигідроксикумарину (4,00г; 22,5ммоль) в 96% етанолі (50,0мл) додали терефталальдегідну кислоту (1,86г; 1,24ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 8 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш випарили до половини об'єму і залишили на ніч при -13°C. Після фільтрування *in vacuo* одержали блідий жовтий осад (2,84г; 52%), який перекристалізували з 20% етанолу. Т.пл. 239-242°C.

Аналіз:

розраховано для $C_{26}H_{16}O_{10} \cdot xH_2O$: C=61,66; H=3,58

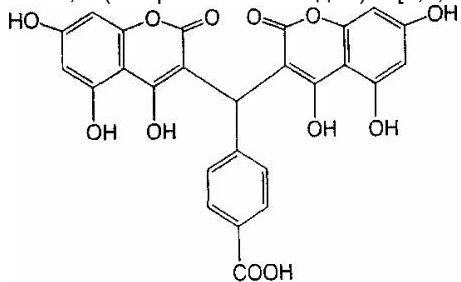
знайдено: C=61,32; H=3,56

FABMS: m/z: 489 (M^+)

ІЧ (KBr): ν/cm^{-1} : 3323 (br); 1697; 1620; 1571; 1253; 760.

Приклад 8

3,3'-(4-карбоксибензиліден)біс[4,5,7-тригідроксикумарин]



XVII

До розчину 4,5,7-тригідроксикумарину (2,00г; 10,3ммоль) в 96% етанолі (10,0мл) додали терефталальдегідну кислоту (0,85г; 5,67ммоль). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння

впродовж 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш випарили до половини об'єму й залишили на ніч при -13°C , і потім додали води (20,0мл), перемішуючи та охолоджуючи льодом ззовні. Одержаний осад фільтрували *in vacuo* (1,80г; 67%). Т.пл. $278-280^{\circ}\text{C}$.

Аналіз:

розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{O}_{12}$: C=60,01; H=3,10

знайдено: C=89,73; H=3,34

FABMS: m/z : 521 (M^+)

ІЧ (KBr): ν/cm^{-1} : 3420 (br); 1697; 1662; 1609; 1285; 760.