



(51) МПК
C07D 311/20 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 17/18 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 311/20 (2019.05); A61K 31/352 (2019.05); A61P 17/18 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2019118608, 15.06.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 15.06.2019

Дата регистрации:
 22.11.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 15.06.2019

(45) Опубликовано: 22.11.2019 Бюл. № 33

Адрес для переписки:
 167000, рес. Коми, г. Сыктывкар, ул.
 Первомайская, 48, Обособленное
 подразделение Институт химии Коми НЦ УрО
 РАН, Отдел инновационной и патентно-
 юридической деятельности

(72) Автор(ы):

Попова Светлана Александровна (RU),
 Чукичева Ирина Юрьевна (RU),
 Кучин Александр Васильевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
 учреждение науки Федеральный
 исследовательский центр "Коми научный
 центр Уральского отделения Российской
 академии наук" (RU)

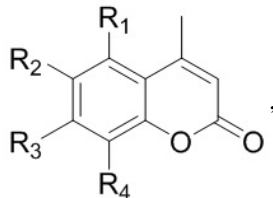
(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: CN 109223772 A, 18.01.2019.

Khomenko, T. M., Zarubaev, V. V., Orshanskaya,
 I. R., Kadyrova, R. A., Sannikova, V. A.,
 Korchagina, D. V. Salakhutdinov, N. F. (2017).
 Anti-influenza activity of monoterpene-containing
 substituted coumarins. *Bioorganic & Medicinal
 Chemistry Letters*, 27(13), 2920-2925. doi:10.1016/
 j.bmcl.2017.04.091. RU 2125999 C1, (см. прод.)

(54) Кумарины с бициклическими монотерпеновыми заместителями

(57) Реферат:

Изобретение относится к кумаринам общей
 формулы (I)



I

где $R_1=R_4=H$, $R_3=OH$, $R_2=$ (1,7,7-
 триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил) (1);
 $R_1=R_4=H$, $R_2=OH$, $R_3=$ (1,7,7-триметилбицикло

[2.2.1]гепт-экзо-2-ил) (2);

$R_2=R_4=$ (1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-
 2-ил), $R_1=OH$, $R_3=H$ (3).

$R_1=R_4=H$, $R_3=OH$, $R_2=$ (2,2,3-триметилбицикло
 [2.2.1]гепт-экзо-5-ил) (4);

$R_1=R_4=H$, $R_2=OH$, $R_3=$ (2,2,3-триметилбицикло
 [2.2.1]гепт-экзо-5-ил) (5).

Полученные кумарины могут быть
 использованы в качестве средства, обладающего
 антиоксидантной и мембранопротекторной
 активностью. 1 з.п. ф-лы, 2 табл. 6 пр.

(56) (продолжение):
 10.02.1999. RU 2016122428 A, 07.12.2017.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 311/20 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 17/18 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 311/20 (2019.05); A61K 31/352 (2019.05); A61P 17/18 (2019.05)(21)(22) Application: **2019118608, 15.06.2019**(24) Effective date for property rights:
15.06.2019Registration date:
22.11.2019

Priority:

(22) Date of filing: **15.06.2019**(45) Date of publication: **22.11.2019** Bull. № 33

Mail address:

**167000, res. Komi, g. Syktyvkar, ul.
Pervomajskaya, 48, Obosoblennoe podrazdelenie
Institut khimii Komi NTS UrO RAN, Otdel
innovatsionnoj i patentno-yuridicheskoy
deyatelnosti**

(72) Inventor(s):

**Popova Svetlana Aleksandrovna (RU),
Chukicheva Irina Yurevna (RU),
Kuchin Aleksandr Vasilevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

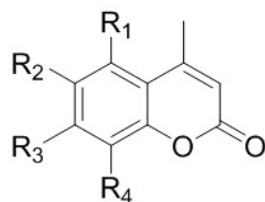
**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Federalnyj issledovatel'skiy
tsentr "Komi nauchnyj tsentr Uralskogo
otdeleniya Rossijskoj akademii nauk" (RU)**

(54) **COUMARINS WITH BICYCLIC MONOTERPENE SUBSTITUTES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to coumarins of general formula (I)



I,

where $R_1=R_4=H$, $R_3=OH$, $R_2=(1,7,7-$

trimethylbicyclo[2.2.1]hept-exo-2-yl) (1); $R_1=R_4=H$, $R_2=OH$, $R_3=(1,7,7$ -trimethylbicyclo[2.2.1]hept-exo-2-yl) (2); $R_2=R_4=(1,7,7$ -trimethylbicyclo[2.2.1]hept-exo-2-yl), $R_1=OH$, $R_3=H$ (3). $R_1=R_4=H$, $R_3=OH$, $R_2=(2,2,3$ -trimethylbicyclo[2.2.1]hept-exo-5-yl) (4); $R_1=R_4=H$, $R_2=OH$, $R_3=(2,2,3$ -trimethylbicyclo[2.2.1]hept-exo-5-yl) (5).

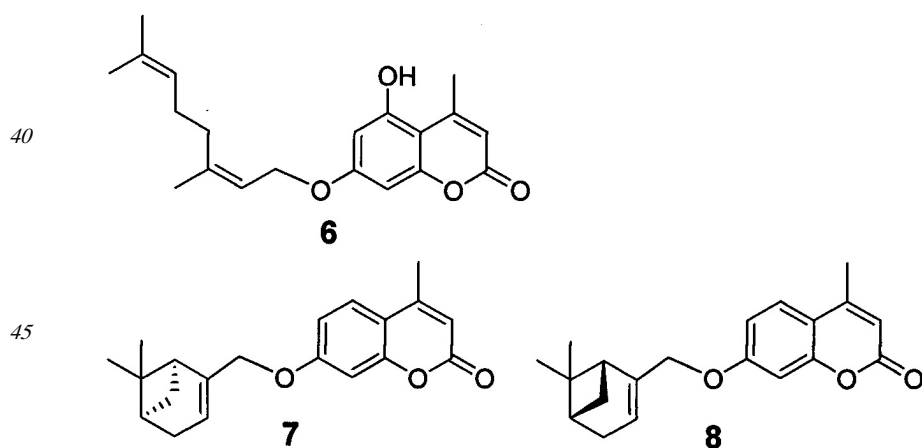
EFFECT: obtained coumarins can be used as an agent possessing antioxidant and membrane-protective activity.

1 cl, 2 tbl, 6 ex

Изобретение относится к кумаринам, а именно к гидроксикумаринам с изоборнильным или изокамфильным заместителем в бензопирановом кольце.

Гидроксикумарины и их производные представляют интерес в качестве фармакологически активных соединений, поскольку проявляют противовирусные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства [M.Z. Hassan, H. Osman, M.A. Ali, M.J. Ahsan. Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents // Eur. J. Med. Chem. 2016, 123, 236-255; M.A.I. Salem, M.I. Marzouk, A.M. Et-Kazak. Synthesis and characterization of some new coumarins with in vitro antitumor and antioxidant activity and high protective effects against DNA damage // Molecules. 2016, 21, 249; Vijaya Bhargavi, M.; Shashikala, P.; Sumakanth, M. Coumarins and chromones: a remarkable scaffolds for anti-inflammatory activity // J. Pharm. Sci. & Res. 2017, Vol. 9(9), 1483-1489; Carrico-Moniz, D. Coumarin derivatives for cancer therapy // Patent US 9388155 (2016); Ma, J.; Huang, K.; Ni, X.; Chen, R.; Yu, C.; Yan, Q.; Chen, S.; Hou, X. Coumarin derivative and its application in preparing drug for treating or preventing cancer and other proliferative disease // Patent CN 109232498. 18.06.2019]. Кроме того, гидроксикумарины могут выступать как промежуточные соединения в синтезе новых биологически активных производных, в том числе галогенсодержащих, аминов, амидов, сложных эфиров, бензоксазинов и так далее [Sun M., Hu J., Song X., Wu D., Kong L., Sun Y., Wang D., Wang Y., Chen N., Liu G. Coumarin derivatives protect against ischemic brain injury in rats // Eur. J. Med. Chem. 2013, 67, 39-53; Chen Y., Cheng M., Liu F.Q., Xia P., Qian K., Yu D., Xia Y., Yang Z.Y., Chen C.H., Morris-Natschke S.L., Lee K.H. Anti-AIDS agents 86. Synthesis and anti-HIV evaluation of 20,30-seco-30-nor DCP and DCK analogues // Eur. J. Med. Chem. 2011, 46, 4924-4936; Guo X.-Y., Liu G. Scaffold-hopping strategy toward calanolides with nitrogen-containing heterocycles // Chinese Chemical Letters. 2013, 24, 295-298; Zhang M.-Z., Zhang R.-R., Yin W.-Z., Yu X., Zhang Y.-L., Liu P., Gu Y.-C., Zhang W.-H. Microwave-assisted Synthesis and antifungal activity of coumarin[8,7-e][1,3]oxazine derivatives // Mol. Divers. 2016, 20:611-618].

Ближайшими аналогами заявляемых соединений можно считать 4-метил-5-гидрокси-(Z)-аураптен (6) [Si, J.; Li, G.; Cao, L. Application of terpenoid coumarin compounds to treating gastric cancer // Patent CN 109223772. 18.06.2019], оказывающий хороший эффект против пролиферации раковых клеток желудка; 7-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метокси)-4-метил-2H-хромен-2-он (7) и 7-(((1S,5R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метокси)-4-метил-2H-хромен-2-он (8), демонстрирующие ингибирующий эффект против вируса гриппа A/California/07/09 (H1N1)pdm09 [T.M. Khomenko, V.V. Zarubaev, I.R. Orshanskaya, R.A. Kadyrova, V.A. Sannikova, D.V. Korchagina, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, Anti-influenza activity of monoterpene-containing substituted coumarins // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017, 27, 2920-2925].



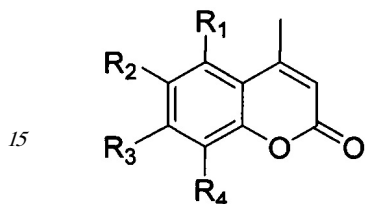
Описания заявляемых соединений и их свойств в источниках информации не

обнаружено.

Задачей изобретения является получение новых гидроксикумаринов с терпеновыми заместителями формулы I.

Технический результат состоит в расширении арсенала кумаринов, а именно гидроксикумаринов с изоборнилным или изокамфильным заместителем в бензопирановом кольце, которые могут найти применение в медицине, в частности для получения препаратов, обладающих антиоксидантной и мембранопротекторной активностью.

Технический результат достигается тем, что кумарины с бициклическими монотерпеновыми заместителями (изоборнилным или изокамфильным) имеют общую формулу структуры (I) Группа соединений, представлена общей формулой (I):



I



где $R_1=R_4=H$, $R_3=OH$, $R_2=(1,7,7\text{-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил})$ (1);

$R_1=R_4=H$, $R_2=OH$, $R_3=(1,7,7\text{-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил})$ (2);

$R_2=R_4=(1,7,7\text{-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил})$, $R_1=OH$, $R_3=H$ (3);

$R_1=R_4=H$, $R_3=OH$, $R_2=(2,2,3\text{-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил})$ (4);

30 $R_1=R_4=H$, $R_2=OH$, $R_3=(2,2,3\text{-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил})$ (5).

Полученные кумарины обладают антиоксидантной и мембранопротекторной активностью.

Синтез заявляемых соединений осуществлен методом конденсации Пехмана [P. Srivastava; V.K. Vyas; B. Variya; P. Patel; G. Qureshi; M. Ghate. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, 5-lipoxygenase (5-LOX) inhibition activities, and molecular docking study of 7-substituted coumarin derivatives. Bioorganic Chemistry, 2016, 67, 130-138] при взаимодействии соответствующих терпенофенолов с ацетоуксусным эфиром в среде концентрированной H_2SO_4 .

Соединения (1-5) представляют собой белые мелкокристаллические порошки, растворимые в хлороформе (умеренно), диметилсульфоксиде, бензоле, диэтиловом эфире, ацетоне, этаноле, нерастворимые в воде. Структуры соединений (1-5) подтверждены методами ИК и ЯМР спектроскопии, а так же масс-спектрометрии (ESI-MS). ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 (Япония) в таблетках с KBr. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance II 300 (Германия) при рабочей частоте прибора 300 и 75.5 МГц соответственно в DMSO или $CDCl_3$. Масс-спектры записывали на масс-спектрометре Thermo Finnigan LCQ Fleet.

Сущность предлагаемого решения и возможность его осуществления подтверждается примером и результатами физико-химических исследований.

Пример 1. 7-Гидрокси-6-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-4-метил-2Н-хромен-2-он (1) получен при взаимодействии смеси 4-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,3-диола (1 г, 4 ммоль) и ацетоуксусного эфира (0.8 г, 6 ммоль) при охлаждении (0-5°C), к которой по каплям добавили избыток концентрированной H₂SO₄ (2 мл) и перемешивали 4 ч при охлаждении, а затем еще ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь вылили в лед. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли холодной водой и высушили. Полученный кумарин перекристаллизовали из этанола. Выход 1.1 г (93%), т. пл. 273°C с разложением. ESI-MS (70 eV) m/z: 313.19 [M+H] Спектральные характеристики соединения (1) приведены в таблице 1.

Пример 2. 6-Гидрокси-7-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-4-метил-2Н-хромен-2-он (2) получен аналогично примеру 1, исходя из 2-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,4-диола (1 г, 4 ммоль). Выход 1.0 г (86%), т. пл. 287°C с разложением. ESI-MS (70 eV) m/z: 313.21 [M+H]. Спектральные характеристики соединения (2) приведены в таблице 1.

Пример 3. 5-Гидрокси-6,8-ди-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)-4-метил-2Н-хромен-2-он (3) получен аналогично примеру 1, исходя из 4,6-ди-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-2-ил)бенз-1,3-диола (1.5 г, 4 ммоль). Продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент - хлороформ). Выход 0.9 г (52%), т. пл. 284°C с разложением. ESI-MS (70 eV) m/z: 449.34 [M+H]. Спектральные характеристики соединения (3) приведены в таблице 1.

Пример 4. 7-Гидрокси-6-(2,2,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)-4-метил-2Н-хромен-2-он (4) получен аналогично примеру 1, исходя из 4-(2,2,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)бенз-1,3-диола. Выход 91%, т. пл. 256°C с разложением. ESI-MS (70 eV) m/z: 313.47 [M+H]. Спектральные характеристики соединения (4) приведены в таблице 1.

Пример 5. 6-Гидрокси-7-(2,2,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)-4-метил-2Н-хромен-2-он (5) получен аналогично примеру 1, исходя из 2-(2,2,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-экзо-5-ил)бенз-1,4-диола. Выход 83%, т. пл. 256°C с разложением. ESI-MS (70 eV) m/z: 313.32 [M+H]. Спектральные характеристики соединения (5) приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Данные ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектров соединений 1-5

| № соединения | ИК-спектр (ν, см ⁻¹) | Спектр ¹ H ЯМР (300 МГц, δ, м.д., J/Гц) | Спектр ¹³ C ЯМР (75.5 МГц, δ, м.д.) |
|--------------|-------------------------------------|---|---|
| | | | |

| | | | | |
|----|---|---|--|--|
| 5 | 1 | 2954 (CH), 1728 (лактон карбонил), 1612 (C=C), 1387 (C-O). | 10.59 (с, OH); 7.48(с, 1H5); 6.76 (с, 1H3); 6.11 (с, 1H8); 3.24 (дд, 1H2', J=9.0 Гц, J=8.7 Гц); 2.32 (с, CH3); 2.11- 2.04 (м, 1H3'); 1.78 (м, 1H5', 1H4'); 1.61-1.54 (м, 1H3''); 1.51-1.41 (м, 1H6'); 1.31-1.23 (м, 1H5', 1H6'); 0.86 (с, 3H'8); 0.79 (с, 3H9'); 0.74 (с, 3H10'). | 12.3; 18.6; 20.2; 21.4; 27.4; 34.3; 39.9; 44.6; 45.6; 48.0; 49.6; 102.2; 110.4; 11.6; 123.7; 128.3; 152.9; 153.4; 160.5; 162.0 |
| 10 | 2 | 2952 (CH), 1713 (лактон карбонил), 1611 (C=C), 1385 (C-O). | 9.77 (с, OH); 7.23 (с, H5); 7.06 (с, H3); 6.30 (с, H8); 3.27 (дд, H2', J=8.8 Гц, J=8.9 Гц); 2.37 (с, CH3); 2.22-2.14 (м, 1H3'); 1.85 (м, 1H5', 1H4'); 1.60-1.46 (м, 1H3', 1H6'); 1.38-1.24 (м, 1H5', 1H6'); 0.88 (с, 3H'8); 0.82 (с, 3H9'); 0.75 (с, H10'). | 12.5; 18.4; 20.5; 21.7; 27.5; 34.0; 39.5; 45.4; 45.4; 48.2; 50.5; 108.8; 114.1; 116.0; 117.9; 136.5; 146.6; 153.0; 153.4; 160.8. |
| 15 | 3 | 2955 (CH), 1722 (лактон карбонил), 1610 (C=C), 1387 (C-O) | 7.53(с, 1H7); 6.15 (с, 1H3); 5.36 (с, OH); 3.50 (дд, 1H2'' J=9.0 Гц, J=8.7 Гц); 2.82 (дд, 1H2'' J=8.1 Гц, J=8.4 Гц); 2.68 (с, CH3); 2.30-2.24 (м, 1H3'); 2.00-2.06 (м, 1H3''); 1.96 (м, 1H5', 1H4'); 1.87 (м, 1H5'', 1H4''); 1.77-1.64 (м, 1H3', 1H6', 1H3'', 1H6''); 1.46-1.36 (м, 1H5', 1H6', 1H5'', 1H6''); 0.89 (с, 3H9', 3H9''); 0.86 (с, 3H8', 3H8''); 0.83 (с, 3H10'); 0.69 (с, 3H10''). | 12.6; 12.8; 20.3; 20.4; 21.3; 21.4; 24.9; 27.4; 27.5; 34.0; 34.4; 39.5; 40.6; 44.5; 45.3; 45.7; 46.5; 48.0; 48.3; 49.7; 49.9; 109.0; 114.2; 121.8; 122.6; 129.7; 150.9; 151.7; 154.7; 160.0. |
| 20 | 4 | 2957 (CH), 1729 (лактон), 1610 (C=C), 1388 (C-O) | 10.48 (с, OH); 7.30 (с, H5); 6.74 (с, H3); 6.10 (с, H8); 2.91 (дд, 1H5', J=7.5, J=7.2); 2.39 (с, CH3); 2.20-2.12 (м, 2H6'); 1.87 (м, 1H1'); 1.76-1.71 (м, 1H4', 1H7'); 1.68-1.64 (м, 1H3', 1H7'); 1.03 (с, 3H8'); 0.89 (с, 3H9'); 0.87 (с, 3H10'). | 16.6; 18.6; 25.1; 27.9; 32.6; 33.4; 39.2; 40.3; 48.8; 49.8; 51.1; 102.0; 110.5; 111.7; 121.8; 131.3; 153.1; 154.2; 159.4; 160.9. |
| 25 | 5 | 2955 (CH), 1730 (лактон), 1610 (C=C), 1384 (C-O) | 10.32 (с, OH); 6,94 (с, H5); 6.89 (с, H3); 5,98 (с, H8); 2.86 (дд, 1H5', J=6.9, J=7.5); 2.18 (с, CH3); 2.23-2.19 (м, 2H6'); 2.01 (м, 1H1'); 1.87-1.80 (м, 1H4'); 1.74-1.59 (м, 1H7'); 1.46-1.39 (м, 1H3', 1H7'); 0.88 (с, 3H8'); 0.73 (с, 3H9'); 0.71 (с, 3H10'). | 15.6; 18.5; 24.7; 27.5; 29.5; 32.7; 33.3; 41.0; 49.1; 49.6; 50.8; 108.3; 113.5; 113.8; 117.3; 140.2; 146.9; 151.6; 152.3; 161.4 |
| 30 | | | | |
| 35 | | | | |
| 40 | | | | |

Поиск наиболее активных и относительно малотоксичных биологически активных веществ для использования их на практике обуславливает необходимость проведения их первичного отбора на модельных биологических системах. Для впервые синтезированных соединений нами будут проведены сравнительные исследования мембранопротекторной активности на модели H₂O₂-индуцированного гемолиза эритроцитов и антиоксидантные свойства по эффективности ингибирования накопления вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Известно, что биологическая активность большинства соединений зависит от их способности влиять на регуляцию

процессов окисления липидов, а также воздействовать на структурное состояние клеточных мембран [Burlakova E.B. Chemical and Biological Kinetics: New Horizons. V. 2. Biological Kinetics. 2005]. Удобной клеточной моделью исследования механизмов развития окислительных повреждений являются эритроциты крови, чувствительные к окислительным повреждениям вследствие значительного содержания полиненасыщенных жирных кислот в липидах мембран и наличия гемоглобина, являющегося потенциальным промотором окислительных процессов [О.Г. Шевченко, Л.Н. Шишкина. Успехи современной биологии. 2014. 134. 133-148].

Пример 6. Для оценки токсичности, антиоксидантной и мембранопротекторной активности соединений использовали 0.5% (v/v) суспензию эритроцитов лабораторных мышей в фосфатно-солевом буфере (PBS, pH 7.4). Исследуемые вещества предварительно растворяли в ацетоне. Токсичность (гемолитическую активность) оценивали по степени гемолиза эритроцитов через 1-5 ч после внесения растворов исследуемых соединений в концентрации 1 мкМ. Сравнительную оценку биологической активности кумаринов с бициклическими терпеновыми заместителями (изоборнильным или изокамфильным) проводили при концентрации 1 мкМ, поскольку для соединения (4) в концентрации 10 мкМ была выявлена цитотоксичность. Мембранопротекторную и антиоксидантную активность определяли по степени ингибирования H₂O₂-индуцированного гемолиза, торможения накопления вторичных продуктов ПОЛ и окисления оксигемоглобина в эритроцитах [Takebayashi J., Chen J., Tai A. // Advanced Protocols in Oxidative Stress II, Methods in Molecular Biology / Ed. Armstrong D. New York; Dordrecht; Heidelberg; London: Humana Press, 2010. V. 594. P. 287-296; Van den Berg J.J.M., Op den Kamp J.A.F., Lubin B.H., Roelofsen B., Kuypers F.A. // Free Radical Biol. Med. 1992. V. 12. P. 487-498]. 7-Гидрокси-4-метилкумарин в этой концентрации не изучали, поскольку в предварительных экспериментах было установлено отсутствие у них значимой мембранопротекторной активности даже при 10 мкМ.

Таблица 2 – Сравнительная оценка мембранопротекторной и антиоксидантной активности производных кумарина при концентрациях 1 мкМ/л при окислительном стрессе эритроцитов лабораторных мышей, вызванном H₂O₂

| | Мембранопротекторная активность (% гемолиз) | | | | | TBA-RS, нмоль/мл | metHb/ oxyHb |
|----------|---|----------|----------|----------|----------|---------------------|-----------------|
| | 1ч | 2ч | 3ч | 4ч | 5ч | | |
| контроль | 19.1±1.0 | 41.1±0.8 | 50.5±0.9 | 56.8±0.9 | 61.0±1.1 | 1.44±0.03 | 1.71±0.11 |
| 1 | 4.1±0.6 | 9.1±0.8 | 15.4±1.1 | 21.7±1.1 | 25.5±1.2 | 0.87±0.07 | 0.92±0.02 |
| 2 | 8.6±2.0 | 25.5±1.4 | 36.7±1.6 | 46.0±0.6 | 50.6±0.6 | 1.16±0.01 | 1.35±0.11 |
| 3 | 1,5±0.1 | 2.1±0.1 | 2.7±0.2 | 4.0±0.2 | 4.5±0.3 | 0.72±0.06 | 1.02±0.10 |
| 4 | 7.4±0.2 | 13.7±0.4 | 21.2±0.7 | 26.5±0.5 | 29.6±0.5 | 1.03±0.03 | 0.87±0.05 |
| 5 | 6.5±1.1 | 19.4±1.6 | 29.7±1.9 | 36.7±0.4 | 40.1±0.6 | 1.14±0.05 | 1.05±0.09 |

Примечание: контроль – образец без соединений

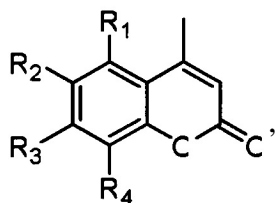
Оценка антиоксидантной и мембранопротекторной активности заявляемых соединений показала высокий потенциал соединений как антиоксидантов.

По мембранопротекторной активности наиболее эффективным является кумарин 3, содержащий в составе два изоборнильных заместителя, действие которого

существенно превышает незамещенный 7-гидрокси-4-метилкумарин.

(57) Формула изобретения

1 Кумарины с бициклическими монотерпеновыми заместителями (изоборнильным или изокамфильным) общей формулы (I)



I

где $R_1=R_4=H$, $R_3=OH$, $R_2=(1,7,7\text{-триметилбицикло}[2.2.1]\text{гепт-экзо-2-ил})$ (1);

$R_1=R_4=H$, $R_2=OH$, $R_3=(1,7,7\text{-триметилбицикло}[2.2.1]\text{гепт-экзо-2-ил})$ (2);

$R_2=R_4=(1,7,7\text{-триметилбицикло}[2.2.1]\text{гепт-экзо-2-ил})$, $R_1=OH$, $R_3=H$ (3);

$R_1=R_4=H$, $R_3=OH$, $R_2=(2,2,3\text{-триметилбицикло}[2.2.1]\text{гепт-экзо-5-ил})$ (4);

$R_1=R_4=H$, $R_2=OH$, $R_3=(2,2,3\text{-триметилбицикло}[2.2.1]\text{гепт-экзо-5-ил})$ (5).

2 Кумарины по п. 1, обладающие антиоксидантной и мембранопротекторной активностью.