

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

3143-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30. 09. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.10.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/0529**

(33) Země priority: **HR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 05. 99**
(Věstník č. 5/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 407/14

C 07 D 407/06

C 07 D 407/10

A 61 K 31/365

// (C 07 D 407/14,

C 07 D 311:06)

(71) Přihlášovatel:

PLIVA FARMACEUTSKA, KEMIJSKA,
PREHRAMBENA I KOZMETIČKA
INDUSTRIJA, DIONIČKO DRUŽSTVO,
Zagreb, HR;

(72) Původce:

Trkovnik Mladen Prof. Dr., Zagreb, HR;
Ivezic Zrinka, Zagreb, HR;

(74) Zástupce:

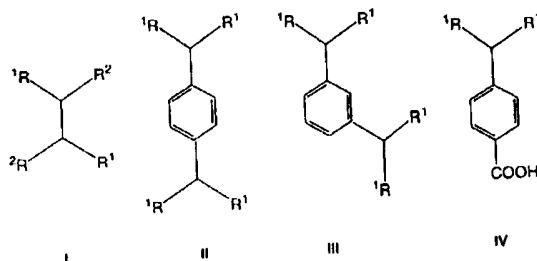
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové hydroxyderiváty a polyhydroxyderi-
váty kumarinu, způsob jejich přípravy a
jejich antivirový účinek**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových hydroxyderivátů a polyhydroxyderivátů kumarinu kondenzovaných s dialdehydy nebo aldehydkyselinami, majícími obecné vzorce I, II, III, a IV: kde $R^1=R^2=4$ -hydroxykumarin; $R^1=R^2=4,5,7$ -tri-hydroxykumarin; $R^1=4$ -hydroxykumarin, $R^2=-CH/OH/CH_3$. Řešení také zahrnuje způsoby přípravy hydroxyderivátů a polyhydroxyderivátů kumarinu kondenzovaných s dialdehydy nebo aldehydkyselinami. Nové hydroxyderiváty a polyhydroxyderiváty kumarinu vykazují antivirové účinky vůči viru HIV-1.



27.01.99

Nové hydroxyderiváty a polyhydroxyderiváty kumarinu, způsob jejich přípravy a jejich antivirový účinek

Oblast techniky

IPC: C07D 311/04

Při výzkumech v oblasti hledání nových sloučenin majících antivirový účinek vůči virům HIV-1 a HIV-2 působících AIDS, byly u některých derivátů hydroxykumarinu, například fenoprokumonu zjištěny významné účinky (H.I.Skulnick a sp., J.Med.Chem.40 (1997) 1149). Tento vynález silně podpořil další výzkumy nových hydroxykumarinových derivátů, ze kterých vyplynula syntéza 3,3',3'',3'''-(1,4-dimethylenfenyl)tetrakis-[4-hydroxykumarinu], majícího aktivitu hodnocenou jako $IC_{50}=1,5 \mu M$ (H.Zhao a sp., J.Med.Chem.40 (1997) 242).

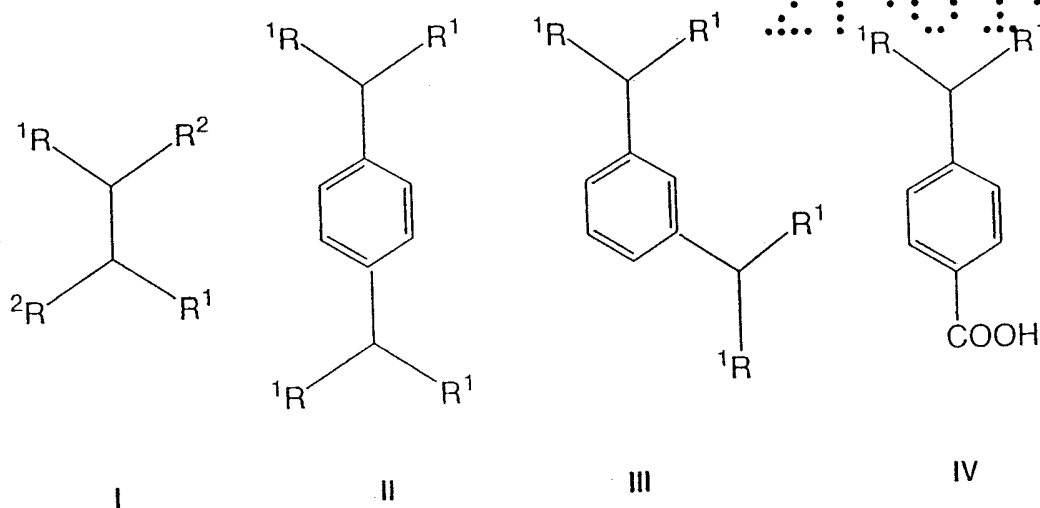
Zejména je třeba poukázat na to, že uvedené deriváty hydroxykumarinu lze použít jako orální nepeptidové inhibitory HIV-1 proteasy a integrasy a že některé z uvedených derivátů již dosáhly první fáze a druhé fáze klinických zkoušek.

Podstata vynálezu

Na základě svých dřívějších zkušeností připravili autoři vynálezu sérii nových hydroxyderivátů a polyhydroxyderivátů kumarinů s cílem nalézt ještě aktivnější prostředky s účinkem vůči virům HIV-1 a HIV-2.

Vynález se týká nových hydroxyderivátů a polyhydroxyderivátů kumarinu kondenzovaných s dialdehydy nebo aldehydkyselinami, majících obecné vzorce I, II, III, a IV:

27.01.99



kde

$R^1 = R^2 = 4\text{-hydroxykumarin};$

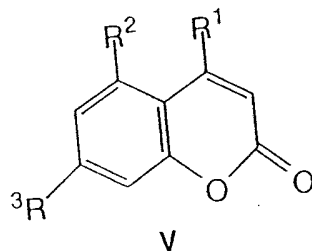
$R^1 = R^2 = 4,7\text{-dihydroxykumarin};$

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

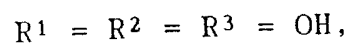
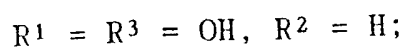
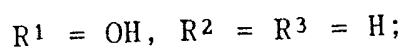
$R^1 = 4\text{-hydroxykumarin}, R^2 = -\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$

Vynález se rovněž týká způsobů přípravy hydroxyderivátů a polyhydroxyderivátů kumarinu kondenzovaných s dialdehydy nebo aldehydkyselinami a jejich antivirového účinku.

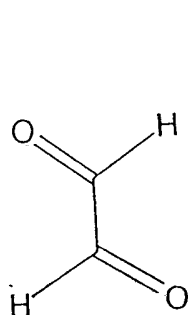
Podle vynálezu se nové hydroxyderiváty a polyhydroxyderiváty kumarinu kondenzované s dialdehydy nebo aldehydkyselinami, mající vzorce I, II, III, a IV, připraví z výchozího hydroxy- a polyhydroxykumarinu vzorce V



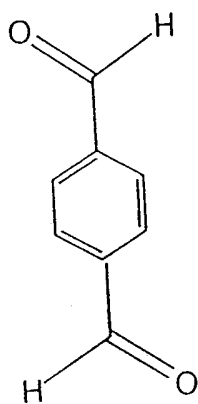
kde



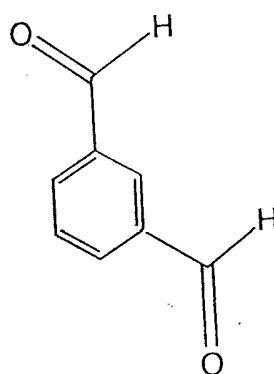
kondenzačními reakcemi v ethanolu nebo v ledové kyselině octové s dialdehydy nebo aldehydkyselinami vzorců VI, VII, VIII a IX:



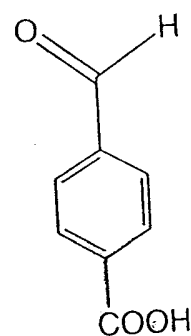
VI



VII



VIII



IX.

Nové hydroxyderiváty a polyhydroxyderiváty kumarinu podle vynálezu vykazují antivirové účinky proti viru HIV-1.

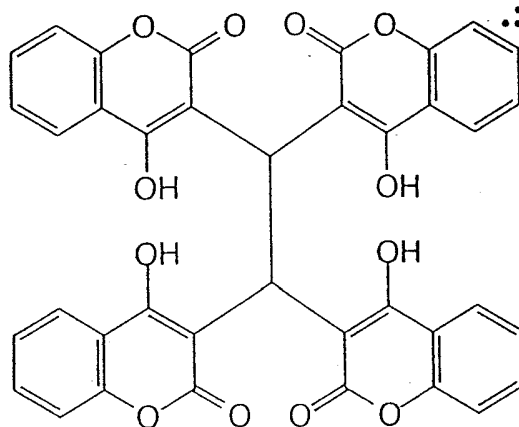
Vynález je objasněn následujícími příklady, které však vynález žádným způsobem neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

3,3',3'',3'''-ethylentetrakis[4-hydroxykumarin]

27.01.99



X

4-hydroxykumarin (10,00 g; 61,7 mmol) se rozpustí v ledové kyselině octové (70,0 ml) a k tomuto roztoku se přidá 30% vodný roztok glyoxalu (2,75 ml; 17,0 mmol). Reakční směs se zahřívá při teplotě varu 5 hodin. Ochlazením se získá žlutá sraženina (7,21 g; 70 %) která se rekrystalizuje z ledové kyseliny octové; t.t. 298–300 °C.

Analýza:

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

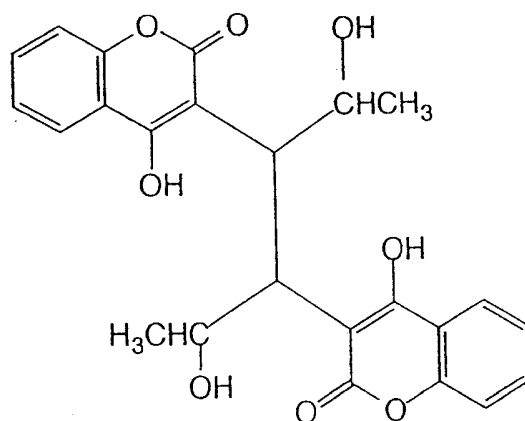
nalezeno: C=68,33; H=3,12

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

IR (KBr): ν /cm⁻¹: 3447 (br); 1719; 1637; 1607; 761.

Příklad 2

3,4-di(4-hydroxykumarin)-hexan-2,5-diol



XI

27.01.99

4-hydroxykumarin (10,00 g; 61,7 mmol) se rozpustí v 96% ethanolu (50,0 ml) a k tomuto roztoku se přidá 30% vodný roztok glyoxalu (2,75 ml; 17,0 mmol). Reakční směs se zahřívá 15 minut při teplotě varu. Získaná bílá sraženina se vakuově zfiltruje a promyje se několikrát horkým 96% ethanolem (6,05 g; 58 %); t.t. 309–310 °C.

Analýza:

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

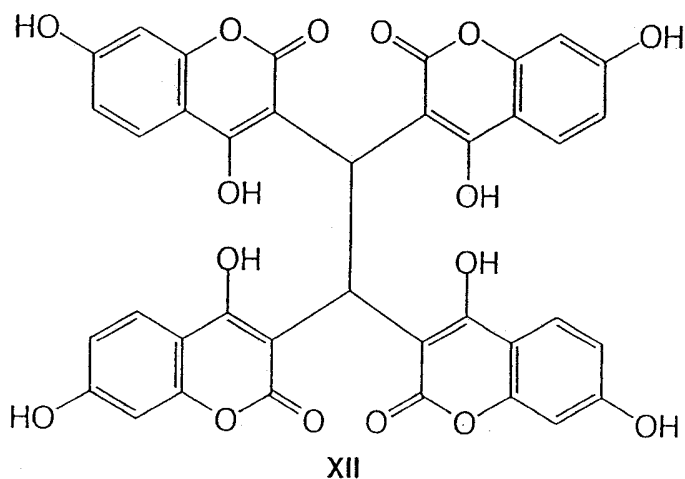
nalezeno: C=65,64; H=5,04

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

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

Příklad 3

3,3',3'',3'''-ethylenetrakis[4,7-dihydroxykumarin]



K roztoku 4,7-hydroxykumarinu (2,50 g; 14,0 mmol) v absolutním ethanolu (10,0 ml) se přidá 30% vodný roztok

27.01.99

glyoxalu (0,65 ml; 3,86 mmol). Reakční směs se zahřívá 4 hodiny při teplotě varu, během reakce se odstraňuje ethanol a po ochlazení se směs ponechá přes noc při $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$, čímž se získá světležlutá sraženina, která se vakuově zfiltruje (1,20 g; 47 %). Ta se rekrystalizuje ze směsi N,N-dimethylformamid/ledová kyselina octová (1 : 1); t.t. $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Analýza:

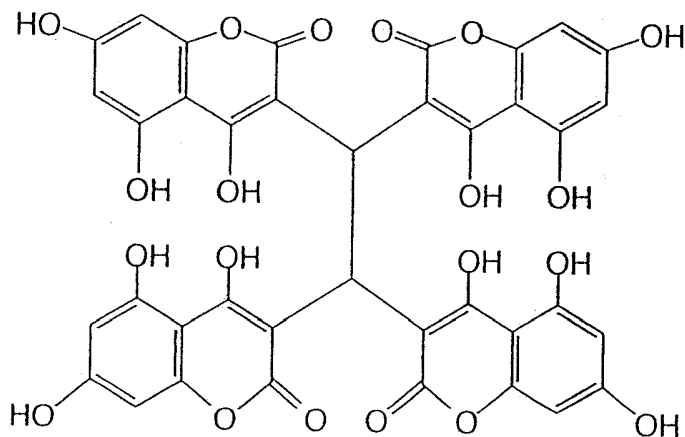
vypočteno pro $\text{C}_{38}\text{H}_{22}\text{O}_{16}$: C=62,13; H=3,02,
nalezeno: C=62,39; H=2,65

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

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

Příklad 4

3,3',3'',3'''-ethylentetrakis[4,5,7-trihydroxykumarin]



XIII

K roztoku 4,5,7-trihydroxykumarinu (2,00 g; 10,3 mmol) v absolutním ethanolu (10,0 ml) se přidá 30% vodný roztok glyoxalu (0,50 ml; 2,84 mmol). Reakční směs se zahřívá

27.01.99

30 minut při teplotě varu a pak se odpaří na jednu třetinu objemu. Ke zbytku v baňce se přidá nízkovroucí petrolether a směs se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti, přičemž se gelovitý roztok změní na jemnou, krystalickou oranžově hnědou sraženinu (1,44 g; 70 %). Ta se rekrystalizuje ze směsi 96% ethanol/ledová kyselina octová (1 : 1); t.t. >300 °C.

Analýza:

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

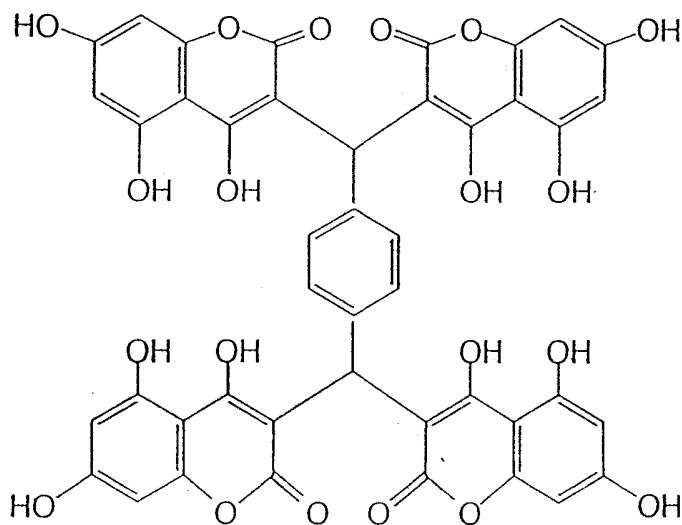
nalezeno: C=55,53; H=3,32

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

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

Příklad 5

3,3',3'',3'''-(1,4-dimethylenfenyl)tetrakis[4,5,7-trihydroxykumarin]



XIV

K roztoku 4,5,7-trihydroxykumarinu (3,00 g; 15,5 mmol) v 96% ethanolu (15 ml) se přidá tereftaldialdehyd (0,57 g; 4,26

27.01.99

mmol). Reakční směs se zahřívá 30 minut při teplotě varu a vznikne tak vydatná gelovitá sraženina. Získaná sraženina se zfiltruje ve vakuu a pak se převede do baňky, do které se rovněž přidá diisopropylether (30,0 ml) a míchá se jednu hodinu při teplotě místnosti. Získaná oranžověčervená sraženina se odfiltruje a vysuší se (2,92 g; 86 %); t.t. 228–230 °C.

Analýza:

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

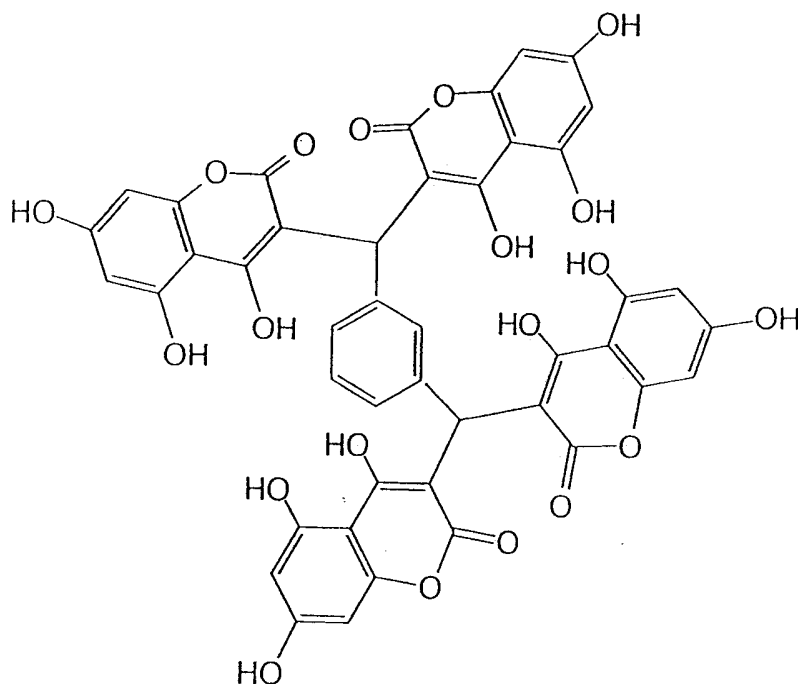
nalezeno: C=60,37; H=2,76

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

IR (KBr): ν /cm⁻¹: 3380 (br); 1648; 1622; 1601; 1260; 760.

Příklad 6

3,3',3'',3'''-(1,3-dimethylenfenyl)tetrakis[4,5,7-trihydroxykumarin]



27.01.99

K roztoku 4,5,7-trihydroxykumarinu (3,00 g; 15,5 mmol) v 96% ethanolu (15 ml) se přidá isoftaldialdehyd (0,57 g; 4,26 mmol). Reakční směs se zahřívá 3,5 hodiny při teplotě varu a vznikne tak vydatná gelovitá sraženina. Získaná sraženina se zfiltruje ve vakuu a pak se převede do baňky, do které se rovněž přidá diisopropylether (150,0 ml) a míchá se 30 minut při teplotě místnosti a pak další hodinu při teplotě zpětného toku. Získaná červenohnědá sraženina získaná ochlazením se odfiltruje a vysuší se (3,33 g; 98 %); t.t.>300 °C.

Analýza:

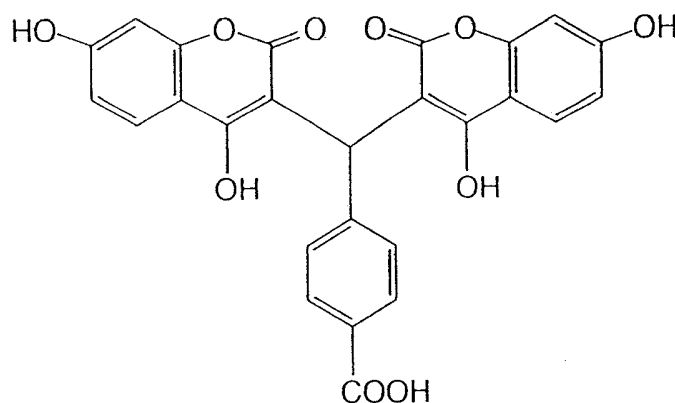
vypočteno pro $C_{44}H_{26}O_{20}$: C=60,42; H=3,00
nalezeno: C=60,48; H=3,04

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

IR (KBr): ν /cm⁻¹: 3374 (br); 1640; 1610; 1597; 1249; 761.

Příklad 7

3,3'-(4-karboxybenzyliden)bis[4,7-dihydroxykumarin]



XVI

27.01.99

K roztoku 4,7-dihydroxykumarinu (4,00 g; 22,5 mmol) v 96% ethanolu (50,0 ml) se přidá tereftalaldehyd-kyselina (1,86 g; 1,24 mmol). Reakční směs se zahřívá 8 hodin při teplotě varu. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs odpaří na polovinu svého objemu a ponechá se přes noc při -13°C . Filtrací s pomocí vakua se získá světležlutá sraženina (2,84 g; 52 %), která se rekrystalizuje z 20% ethanolu; t.t. 239–242 $^{\circ}\text{C}$.

Analýza:

vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{O}_{10}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C=61,66; H=3,58

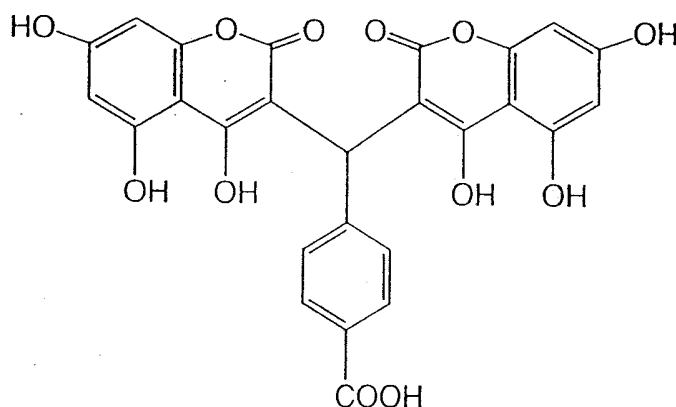
nalezeno: C=61,32; H=3,56

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

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

Příklad 8

3,3'-(4-karboxybenzyliden)bis[4,5,7-trihydroxykumarin]



XVII

27.01.99

K roztoku 4,5,7-dihydroxykumarinu (2,00 g; 10,3 mmol) v 96% ethanolu (10,0 ml) se přidá tereftalaldehyd-kyselina (0,85 g; 5,67 mmol). Reakční směs se zahřívá 12 hodin při teplotě varu. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs odpaří na polovinu svého objemu a ponechá se přes noc při -13°C , a pak se přidá za míchání a vnějšího chlazení ledem voda (20,0 ml. Vzniklá sraženina se oddělí filtrací s pomocí vakua (1,80 g; 67 %); t.t. $278-280^{\circ}\text{C}$.

Analýza:

vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{O}_{12}$:

C=60,01; H=3,10

nalezeno:

C=59,73; H=3,34

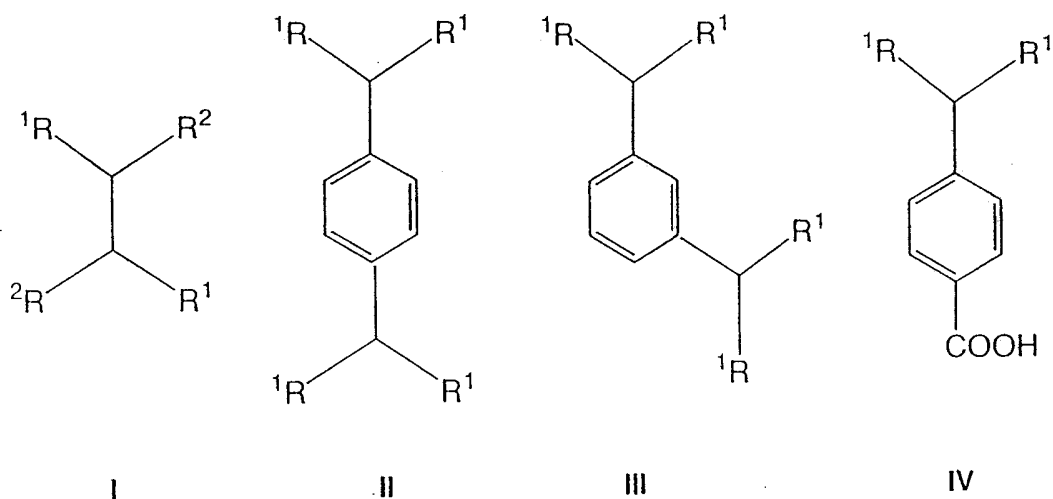
FABMS: m/z: 521 (M^+)

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

27.01.99

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nové hydroxyderiváty a polyhydroxyderiváty kumarinu kondenzované s dialdehydy nebo aldehydkyselinami, mající obecné vzorce I, II, III a IV:



kde

$R^1 = R^2 = 4\text{-hydroxykumarin};$

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

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

$R^1 = 4\text{-hydroxykumarin}, R^2 = -\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$

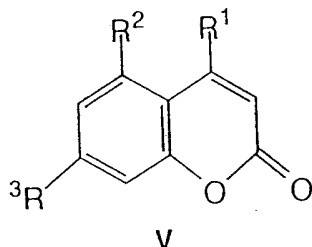
2. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 vyznačující se tím, že $R^1 = R^2 = 4\text{-hydroxykumarin}$.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 vyznačující se tím, že $R^1 = 4\text{-hydroxykumarin}$, $R^2 = -\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 vyznačující se tím, že $R^1 = R^2 = 4,7\text{-dihydroxykumarin}$

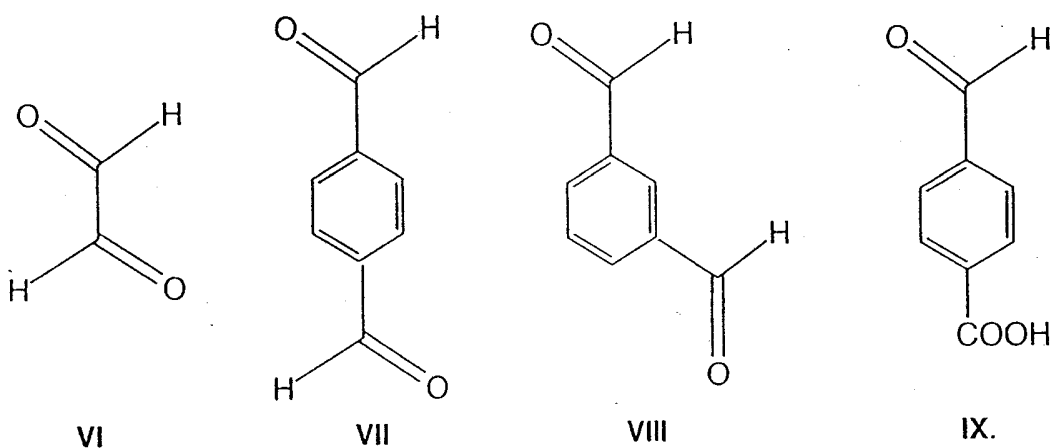
27.01.99

5. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 vyznačující se tím, že $R^1 = R^2 = 4,5,7$ -trihydroxykumarin.
6. Sloučenina obecného vzorce II podle nároku 1 vyznačující se tím, že $R^1 = 4,5,7$ -trihydroxykumarin.
7. Sloučenina obecného vzorce III podle nároku 1 vyznačující se tím, že $R^1 = 4,5,7$ -trihydroxykumarin.
8. Sloučenina obecného vzorce IV podle nároku 1 vyznačující se tím, že $R^1 = 4,7$ -dihydroxykumarin.
9. Sloučenina obecného vzorce IV podle nároku 1 vyznačující se tím, že $R^1 = 4,5,7$ -trihydroxykumarin.
10. Způsob přípravy sloučenin obecných vzorců I, II, III a IV podle nároku 1 vyznačující se tím, že tyto sloučeniny se připraví ze sloučenin obecného vzorce V



kde $R^1 = OH$, $R^2 = R^3 = H$, $R^1 = R^3 = OH$, $R^2 = H$,
 $R^1 = R^2 = R^3 = OH$, kondenzačními reakcemi v ethanolu nebo v
 ledové kyselině octové s dialdehydy nebo s aldehydkyselinami
 vzorců VI, VII, VIII a IX

27.01.99



11. Nové hydroxyderiváty a polyhydroxyderiváty kumarinu kondenzované s dialdehydy nebo aldehydkyselinami, mající obecné vzorce I, II, III a IV, vyznačující se tím, že vykazují antivirový účinek na vir HIV-1.