



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 487/08 (2021.01); A61P 35/00 (2021.01)

(21)(22) Заявка: 2020121512, 25.06.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.06.2020

Дата регистрации:
21.04.2021

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 25.06.2020

(45) Опубликовано: 21.04.2021 Бюл. № 12

Адрес для переписки:
450075, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр-кт
Октября, 141, ИНСТИТУТ НЕФТЕХИМИИ
И КАТАЛИЗА УФИЦ РАН

(72) Автор(ы):

Джемилев Усеин Меметович (RU),
Дьяконов Владимир Анатольевич (RU),
Кадикова Гульнара Назифовна (RU),
Джемилева Лиля Усеиновна (RU),
Насретдинов Рамиль Нурфаизович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

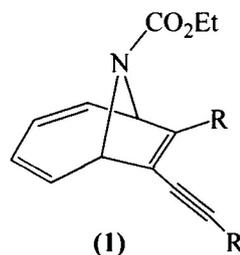
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ УФИМСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: J.H. Rigby, H.S. Ateeq, N.R. Choler,
J.A. Henshilwood, K.M. Short, P.M. Sugathapala,
Chromium(0) promoted [6p+2p] cycloaddition
reactions, Tetrahedron, 1993, V. 49, стр.: 5495-
5506. RU 2654054 C1, 16.05.2018.

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ 9-АЗАБИЦИКЛО[4.2.1]НОНА-2,4,7-ТРИЕНЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым замещенным 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенам формулы (1), к способу их получения и применению. Технический результат: получены новые 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены формулы (1), которые могут быть применимы в качестве средств, проявляющих противоопухолевую активность. 3 н.п. ф-лы, 2 табл., 2 пр.



R = Bu, Ph, (CH₂)₄OH, (CH₂)₄SBu^t



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 487/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
C07D 487/08 (2021.01); A61P 35/00 (2021.01)

(21)(22) Application: **2020121512, 25.06.2020**

(24) Effective date for property rights:
25.06.2020

Registration date:
21.04.2021

Priority:

(22) Date of filing: **25.06.2020**

(45) Date of publication: **21.04.2021** Bull. № 12

Mail address:

**450075, Resp. Bashkortostan, g. Ufa, pr-kt
Oktyabrya, 141, INSTITUT NEFTEKHIMII I
KATALIZA UFITS RAN**

(72) Inventor(s):

**Dzhemilev Usein Memetovich (RU),
Dyakonov Vladimir Anatolevich (RU),
Kadikova Gulnara Nazifovna (RU),
Dzhemileva Lilya Useinovna (RU),
Nasretdinov Ramil Nurfaizovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE NAUCHNOE
UCHREZHDENIE UFIMSKIY FEDERALNYI
ISSLEDOVATELSKIY TSENTR ROSSIJSKOY
AKADEMII NAUK (RU)**

(54) **SUBSTITUTED 9-AZABICYCLO [4.2.1] NONA-2,4,7-TRIENES, METHOD FOR THEIR PREPARATION AND APPLICATION AS ANTITUMOR ACTIVITIES**

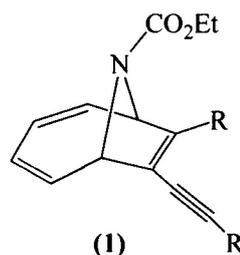
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to new substituted 9-azabicyclo [4.2.1] nona-2,4,7-trienes of formula (1), to a method for their preparation and use.

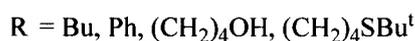
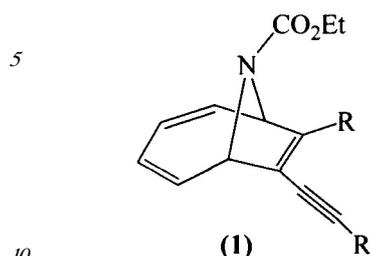
EFFECT: obtained new 9-azabicyclo [4.2.1] nona-2,4,7-trienes of formula (1), which can be used as agents exhibiting antitumor activity.

3 cl, 2 tbl, 2 ex



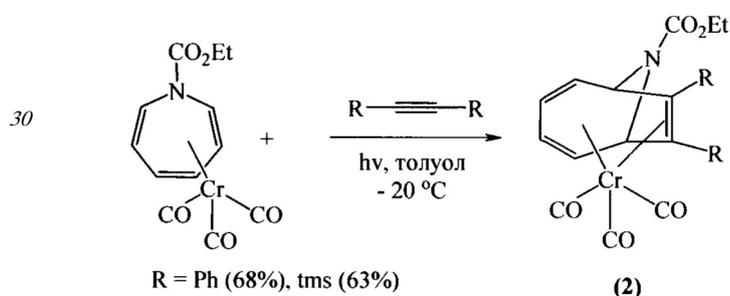
R = Bu, Ph, (CH₂)₄OH, (CH₂)₄SBu^t

Предлагаемое изобретение относится к области органической химии, конкретно, к замещенным 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенам формулы (1), способу их получения и применению.



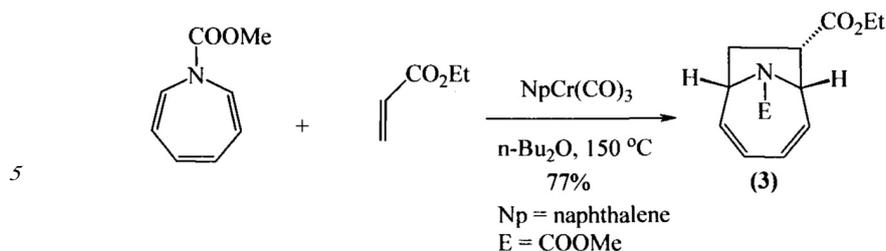
Указанные соединения относятся к классу гетероциклических соединений и могут найти применение в качестве ключевых прекурсоров в синтезе ценных биологически активных соединений и современных лекарственных препаратов, проявляющих
15 противоопухолевую, противовирусную и другие виды активности (E. Wright, T. Gallagher, C.G. V. Sharpies, S. Wonnacott, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997, 7, 2867-2870; H. Gohlke, D. Gundisch, S. Schwarz, G. Seitz, M.C. Tilotta, T. Wegge, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 1064-1072; H. Gohlke, S. Schwarz, D. Gundisch, M.C. Tilotta, A. Weber, T. Wegge, G. Seitz, *J. Med. Chem.* 2003, 46, 2031-2048; C.V.G. Sharpies, G. Karig, G.L. Simpson, J.A. Spencer, E. Wright, N.S. Millar, S. Wonnacott, T. Gallagher, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 3235-3245).

Известен способ [K. Chaffee, J. B. Sheridan, A. Aistars, Photoinduced [6+2] cycloadditions of alkynes to tricarbonyl(cycloheptatriene)chromium(0) // *Organometallics*, 1992, V. 11, P. 18-19] получения дизамещенных Cr-содержащих комплексов 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (2) реакцией фотоиндуцированного [6л+2ф]-циклоприсоединения алкинов к
25 трикарбонил(η⁶-N-карбоэтоксиязепин)хрому(0) по схеме:



Известным способом не могут быть получены замещенные 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены (1).

Известен способ [J.H. Rigby, H.S. Ateeq, N.R. Choler, J.A. Henshilwood, K.M. Short, P.M. Sugathapala, Chromium(0) promoted [6л+2π] cycloaddition reactions // *Tetrahedron*, 1993, V. 49, P. 5495-5506] получения 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диена (3) на основе [6л+2л]-циклоприсоединения N-карбометоксиазепина к этилакрилату в присутствии
40 каталитических количеств (η⁶-нафталин)трикарбонилхрома(0) (9 мол%) по схеме:



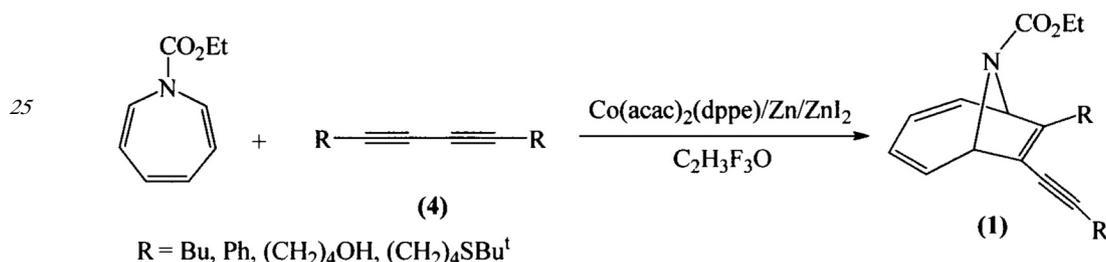
Известным способом не могут быть получены замещенные 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены формулы (1).

Таким образом, в литературе отсутствуют сведения по синтезу замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов формулы (1).

Предлагается новый способ синтеза замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов формулы (1).

5
15
20

Сущность способа заключается во взаимодействии 1,3-диенов общей формулы (4) $R-C\equiv C-C\equiv C-R$ (где $R=Bu, Ph, (CH_2)_4OH, (CH_2)_4SBU^I$) с N-карбоэтоксиязепином в присутствии каталитической системы $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$, при мольном соотношении 1,3-диин: азепин: $Co(acac)_2(dppe): Zn: ZnI_2=(1.2-1.8):1:(0.05-0.15):(0.15-0.45):(0.1-0.3)$, предпочтительно 1.2:1:0.1:0.3:0.2. Реакцию проводят в ампуле при 20-80°C. Время реакции 20-48 ч, выход целевого продукта 45-95%. В качестве растворителя необходимо использовать 2,2,2-трифторэтанол. Реакция протекает по схеме:



30

Целевые продукты формулы (1) образуются только лишь с участием 1,3-диенов, N-карбоэтоксиязепина и каталитической системы $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$. В присутствии других комплексов переходных металлов (например, $Cr_2ZrCl_2, Cr_2TiCl_2, Zr(acac)_4, Pd(acac)_2, Ni(acac)_2, Re(acac)_3$) целевые продукты (1) не образуются.

35
40

Проведение реакции в присутствии катализатора $Co(acac)_2(dppe)$ больше 0.1 ммоль на 1 ммоль N-карбоэтоксиязепина не приводит к существенному увеличению выхода целевого продукта (1). Использование в реакции катализатора $Co(acac)_2(dppe)$ менее 0.1 ммоль на 1 ммоль N-карбоэтоксиязепина снижает выход аддуктов (1), что связано с уменьшением каталитически активных центров в реакционной массе. Опыты проводили при 20-80°C. При более высокой температуре (например, 100°C) происходит уменьшение выхода содимеров, вероятно, вследствие побочных процессов разложения и полимеризации. При меньшей температуре (например, 20°C) снижается скорость реакции.

Существенные отличия предлагаемого способа:

45

Предлагаемый способ базируется на использовании в качестве исходных реагентов N-карбоэтоксиязепина и 1,3-диенов в присутствии каталитической системы $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$. В известных способах:

1. аддукт (2) получен с использованием трикарбонил(η^6 -N-карбоэтоксиязепин)хрома

(0) и дизамещенных алкинов в результате фотоиндуцированной реакции;

2. аддукт (3) получен при использовании в качестве исходных соединений N-карбометоксиазепина и этилакрилата под действием катализатора (η^6 -нафталин) трикарбонилхрома(0).

5 Предлагаемый способ обладает следующими преимуществами:

1. Способ позволяет получать с высокими выходами замещенные 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены (1), синтез которых в литературе не описан.

Способ поясняется следующими примерами:

10 ПРИМЕР 1. В стеклянную ампулу в атмосфере сухого аргона загружали 0.066 г (0.1 ммоль) $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{Irpr})$, и 0.020 г (0.3 ммоль) цинкового порошка в 1.5 мл 2,2,2-трифторэтанола. Смесь перемешивали при комнатной температуре 2 минуты. Затем добавляли 0.165 г (1 ммоль) N-карбоэтоксизепина, 0.195 г (1.2 ммоль) додека-5,7-диена, 1.5 мл 2,2,2-трифторэтанола и 0.064 г (0.2 ммоль) ZnI_2 . После нагревания при 60°C в
15 течение 20 ч, ампулу вскрывали, содержимое отфильтровывали, легкие растворители удаляли под вакуумом, остаток хроматографировали на колонке SiO_2 элюент (петролейный эфир \rightarrow петролейный эфир / этилацетат 15:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 5:1). Получали этил 7-бутил-8-(гекс-1-ин-1-ил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (1) с выходом 92%.

20 Спектральные характеристики этил 7-бутил-8-(гекс-1-ин-1-ил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилата (1):

Существует в виде двух N-(CO)OEt ротамеров. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.):
25 6.18-6.42 (м, 4H), 5.84-5.94 (м, 4H), 4.94 (д, $J=4.7$ Гц, 1H), 4.86 (д, $J=2.9$ Гц, 2H), 4.81 (д, $J=4.4$ Гц, 1H), 4.00-4.14 (м, 4H), 2.33 (т, $J=6.9$ Гц, 4H), 2.23-2.30 (м, 4H), 1.24-1.56 (м, 16H), 1.19 (т, $J=6.7$ Гц, 6H), 0.90 (кв, $J=7.1$ Гц, 12H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 153.4, 153.38, 142.3, 142.2, 139.1, 138.9, 138.1, 138.0, 124.9, 124.8, 124.1 (2C), 113.9, 113.6, 95.1, 94.9, 72.8 (2C), 62.8, 62.6, 61.9 (2C), 61.0 (2C), 30.9, 30.8, 30.7 (2C), 25.9, 25.7, 22.4, 22.35, 21.9 (2C), 19.2 (2C), 14.6 (2C), 13.7 (2C), 13.5 (2C).

30 Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

35

40

45

Таблица 1. Синтез замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1)

№ п/п	1,3-диин	R	Мольное соотношение 1.3-диин : азепин : Co(acac) ₂ (dppf) : Zn : ZnI ₂ , ммоль	Температура, °C	Время реакции, ч	Выход (1), %
1	додека-5,7-диин	Bu	1.2:1:0.1:0.3:0.2	60	20	92
2	додека-5,7-диин	Bu	1.2:1:0.1:0.3:0.2	80	20	95
3	додека-5,7-диин	Bu	1.2:1:0.1:0.3:0.2	40	20	80
4	додека-5,7-диин	Bu	1.2:1:0.1:0.3:0.2	20	48	55
5	додека-5,7-диин	Bu	1.8:1:0.1:0.3:0.2	60	20	94
6	додека-5,7-диин	Bu	1.2:1:0.15:0.45:0.3	60	20	95
7	додека-5,7-диин	Bu	1.2:1:0.05:0.15:0.1	60	20	45
8	1,4-дифенилбута-1,3-диин	Ph	1.2:1:0.1:0.3:0.2	60	20	85
9	додека-5,7-диин-1,12-диол	(CH ₂) ₄ OH	1.2:1:0.1:0.3:0.2	60	20	76
10	1,12-бис(трет-бутилтио)додека-5,7-диин	(CH ₂) ₄ SBu ^t	1.2:1:0.1:0.3:0.2	60	20	79

ПРИМЕР 2. Оценка противоопухолевой активности заявленных соединений общей формулы (1) осуществлена методом проточной цитофлуориметрии, по отношению к четырем клеточным линиям: Jurkat, K562, U937 и HL60.

Таблица 2. Противоопухолевая активность замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1), изученная на культурах опухолевых клеток (Jurkat, K562, HL60, U937) и нормальных фибробластах, (IC₅₀, (μM))

Соединение	Jurkat	K562	U937	HL60	Фибробласты
этил 7-бутил-8-(гекс-1-ин-1-ил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = Bu)	0.305±0.029	0.693±0.061	0.611±0.054	0.298±0.024	2.376±0.212
этил 7-фенил-8-(фенилэтинил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = Ph)	0.014±0.001	0.025±0.004	0.037±0.003	0.013±0.001	0.179±0.016
этил 7-(4-гидроксibuтил)-8-(6-гидроксигекс-1-ин-1-ил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = (CH ₂) ₄ OH)	0.056±0.005	0.311±0.028	0.278±0.026	0.051±0.005	1.064±0.098
этил 7-(4-(трет-бутилтио)бутил)-8-(6-(трет-бутилтио)гекс-1-ин-1-ил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = (CH ₂) ₄ SBu ^t)	1.167±0.097	1.456±0.124	1.964±0.167	1.068±0.092	5.679±0.456

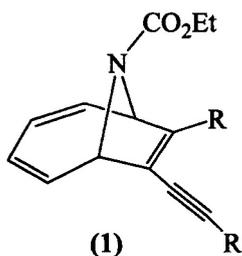
Установлено, что цитотоксическая активность имеет выраженный дозозависимый

характер, индивидуально для каждого исследуемого соединения. В целом, значения ингибирующей концентрации IC_{50} , полученные в результате экспозиции исследуемых соединений (1) на упомянутых выше клеточных линиях с последующим окрашиванием клеток красителем 7AAD варьируются в зависимости от клеточной культуры в интервале $0.013 \pm 0.001 - 1.964 \pm 0.167 \mu\text{M}$. Наибольшую цитотоксическую активность проявил этил 7-фенил-8-(фенилэтинил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат ($IC_{50} = 0.013 \pm 0.001 - 0.037 \pm 0.003 \mu\text{M}$).

При этом введение дополнительной функциональной группы в структуру азабициклов оказывает заметное влияние на значение ингибирующей концентрации. Так, цитотоксическая активность этил 7-(4-гидроксibuтил)-8-(6-гидроксигекс-1-ин-1-ил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилата, содержащего бутанольный заместитель ($IC_{50} = 0.051 \pm 0.005 - 0.311 \pm 0.028 \mu\text{M}$) выше по сравнению с этил 1-(4-(трет-бутилтио)бутил)-8-(6-(трет-бутилтио)гекс-1-ин-1-ил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилатом, содержащим в структуре трет-бутилсульфидную группу ($IC_{50} = 1.068 \pm 0.092 - 1.964 \pm 0.167 \mu\text{M}$). В целом этил 7-(4-(трет-бутилтио)бутил)-8-(6-(трет-бутилтио)гекс-1-ин-1-ил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат показал наименьшую противоопухолевую активность в исследуемой серии азабициклов.

(57) Формула изобретения

1. Замещенные 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены общей формулы (1):



$R = \text{Bu, Ph, (CH}_2\text{)}_4\text{OH, (CH}_2\text{)}_4\text{SBU}^t$

2. Способ каталитического получения замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1), отличающийся тем, что реакцию проводят взаимодействием N-карбоэтоксиазепина с 1,3-диенами общей формулы $R-C\equiv C-C\equiv C-R$ (где $R = \text{Bu, Ph, (CH}_2\text{)}_4\text{OH, (CH}_2\text{)}_4\text{SBU}^t$), в присутствии катализатора $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ при мольном соотношении 1,3-диин: азепин: $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$: Zn : $\text{ZnI}_2 = (1.2-1.8):1:(0.05-0.15):(0.15-0.45):(0.1-0.3)$ в ампуле при $20-80^\circ\text{C}$ в 2,2,2-трифторэтаноле в течение 20-48 ч.

3. Применение замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов формулы (1) в качестве средств с противоопухолевой активностью.