



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/395 (2021.02); A61P 35/00 (2021.02); C07D 487/08 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2020121508, 25.06.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.06.2020

Дата регистрации:
13.07.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.06.2020

(45) Опубликовано: 13.07.2021 Бюл. № 20

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):

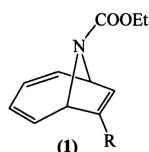
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ УФИМСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Kadikova G. N. et al., Synthesis of
new alkynyl containing 9-
azabicyclo[4.2.1]nonatrienes from diynes and
azepines, Mendeleev Communications, 2020, vol.
30(3), p. 318-319. RIGBY J. H. et al., Chromium(0)-
Promoted (6π + 2π), Tetrahedron, 1993, vol. 49,
p. 5495-5506. US 6849620 B2, 01.02.2005. US
64718657 A, 18.08.1959.

(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:

Настоящее изобретение относится к
замещенным 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-
триенам общей формулы (1):



R = Hex, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, (CH₂)_nOH, (CH₂)₂CN, (CH₂)₃Br, (CH₂)₃Si-Bu,
(CH₂)₂COOEt, (CH₂)₃COOMe, CH(CH₂)₄, 2-фталимидоэтил, 1-нафтил, 9-
фенантренил, n = 2, 3

Также предложены способ каталитического
получения и применение замещенных 9-
азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей
формулы (1). Технический результат: предложены
новые гетероциклические соединения, которые
могут найти применение в качестве
потенциальных противоопухолевых препаратов.
3 н.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/395 (2021.02); A61P 35/00 (2021.02); C07D 487/08 (2021.02)(21)(22) Application: **2020121508, 25.06.2020**(24) Effective date for property rights:
25.06.2020Registration date:
13.07.2021

Priority:

(22) Date of filing: **25.06.2020**(45) Date of publication: **13.07.2021** Bull. № 20

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)**

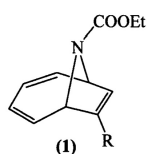
(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE NAUCHNOE
UCHREZHDENIE UFIMSKIY FEDERALNYI
ISSLEDOVATELSKIY TSENTR ROSSIJSKOY
AKADEMII NAUK (RU)**(54) **DISPLACED 9-AZABICYCLO[4.2.1]NONA-2,4,7-TRIENES, METHOD OF SYNTHESIS THEREOF AND APPLICATION THEREOF AS ANTITUMORALLY ACTIVE PRODUCTS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention relates to displaced 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes by a general formula (1):



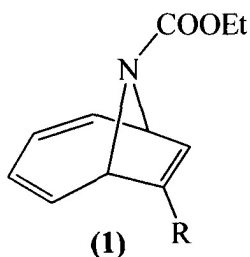
R = Hex, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, (CH₂)_nOH, (CH₂)₂CN, (CH₂)₃Br, (CH₂)₃Si-Bu, (CH₂)₂COOEt, (CH₂)₃COOMe, CH(CH₂)₄, 2-phthalimidoethyl, 1-naphthyl, 9-phenanthrenyl, n = 2, 3

Also proposed is a method of catalytic synthesis and an application of displaced 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes by the general formula (1).

EFFECT: new heterocyclic compounds that can be applicable as potential antitumoral medicinal products are proposed.

3 cl, 2 tbl

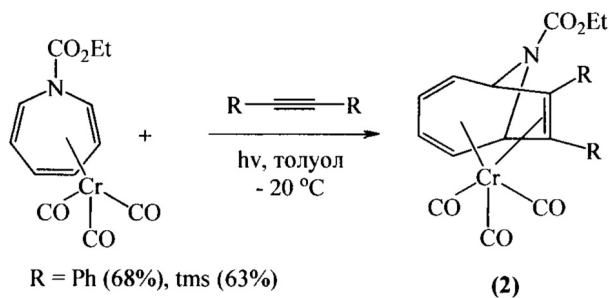
Предлагаемое изобретение относится к области органической химии, конкретно, к замещенным 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенам формулы (1), способу их получения и применению.



R = Hex, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, (CH₂)_nOH, (CH₂)₂CN, (CH₂)₃Br, (CH₂)₃St-Bu, (CH₂)₂COOEt, (CH₂)₃COOMe, CH(CH₂)₄, 2-фталимидоэтил, 1-нафтил, 9-фенантренил, n = 2, 3

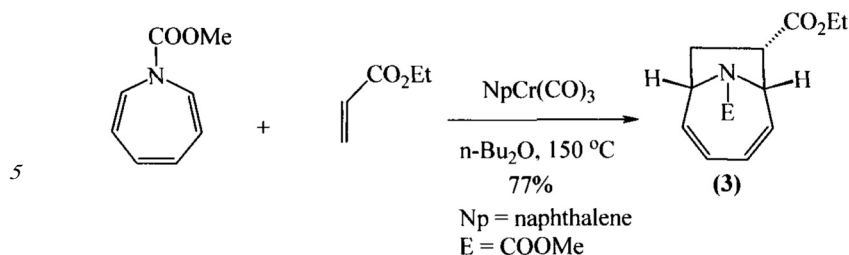
15 Указанные соединения относятся к классу гетероциклических соединений и могут найти применение в качестве ключевых прекурсоров в синтезе ценных биологически активных соединений и современных лекарственных препаратов, проявляющих противоопухолевую, противовирусную и другие виды активности (E. Wright, 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+2π]-циклоприсоединения алкинов к 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+2π]-циклоприсоединения N-карбометоксиязепина к этилакрилату в присутствии 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).

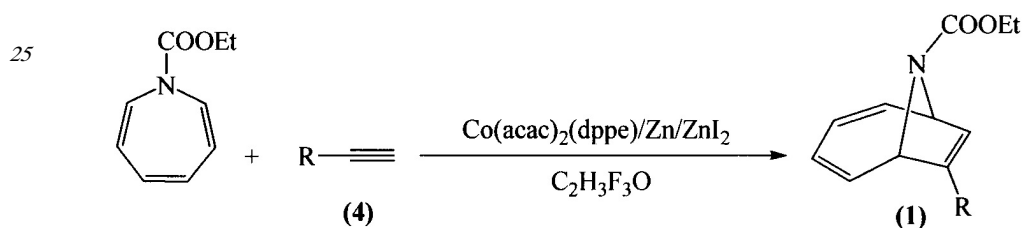
10 Таким образом, в литературе отсутствуют сведения по синтезу замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов формулы (1).

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

15 Сущность способа заключается во взаимодействии терминальных алкинов общей формулы (4) $R-C\equiv C-H$ (где $R=Hex, 4-BrC_6H_4, 4-FC_6H_4, (CH_2)_nOH, (CH_2)_2CN, (CH_2)_3Br, (CH_2)_3St-Bu, (CH_2)_2COOEt, (CH_2)_3COOMe, CH(CH_2)_4, 2-фталимидоэтил, 1-нафтил, 9-фенантренил, n=2, 3$) с N-карбоэтоксiazепином в присутствии каталитической системы $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$, при мольном соотношении алкин : азепин : $Co(acac)_2(dppe) : Zn : ZnI_2 = (1.3-2.0):1:(0.05-0.15):(0.15-0.45):(0.1-0.3)$, предпочтительно 1.3:1:0.1:0.3:0.2. Реакцию

20 проводят в ампуле при 20-80°C. Время реакции 20-48 ч, выход целевого продукта 47-96%. В качестве растворителя необходимо использовать 2,2,2-трифторэтанол.

Реакция протекает по схеме:



30 $R = Hex, 4-BrC_6H_4, 4-FC_6H_4, (CH_2)_nOH, (CH_2)_2CN, (CH_2)_3Br, (CH_2)_3St-Bu, (CH_2)_2COOEt, (CH_2)_3COOMe, CH(CH_2)_4, 2-фталимидоэтил, 1-нафтил, 9-фенантренил, n = 2, 3$

Целевые продукты формулы (1) образуются только лишь с участием терминальных алкинов, N-карбоэтоксiazепина и каталитической системы $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$. В

35 присутствии других комплексов переходных металлов (например, $Cr_2ZrCl_2, Cr_2TiCl_2, Zr(acac)_4, Pd(acac)_2, Ni(acac)_2, Fe(acac)_3$) целевые продукты (1) не образуются.

Проведение реакции в присутствии катализатора $Co(acac)_2(dppe)$ больше 0.1 ммоль на 1 ммоль N-карбоэтоксiazепина не приводит к существенному увеличению выхода

40 целевого продукта (1). Использование в реакции катализатора $Co(acac)_2(dppe)$ менее 0.1 ммоль на 1 ммоль N-карбоэтоксiazепина 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

45 выхода содимеров, вероятно, вследствие побочных процессов разложения и полимеризации. При меньшей температуре (например, 20°C) снижается скорость реакции.

Существенные отличия предлагаемого способа:

Предлагаемый способ базируется на использовании в качестве исходных реагентов N-карбоэтоксiazепина и терминальных алкинов в присутствии каталитической системы

Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂. В известных способах:

1. аддукт (2) получен с использованием трикарбонил(η⁶-N-карбоэтоксизепин)хрома (0) и дизамещенных алкинов в результате фотоиндуцированной реакции;

2. аддукт (3) получен при использовании в качестве исходных соединений N-карбометоксизепина и этилакрилата под действием катализатора (η⁶-нафталин) трикарбонилхрома(0).

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:

ПРИМЕР 1. В стеклянную ампулу в атмосфере сухого аргона загружали 0.066 г (0.1 ммоль) Co(acac)₂(dppe), 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, 0.143 г (1.3 ммоль) октина-1, 1.5 мл 2,2,2-трифторэтанола и 0.064 г (0.2 ммоль) ZnI₂. После нагревания при 60°C в течение 20 ч, ампулу вскрывали, содержимое отфильтровывали, легкие растворители удаляли под вакуумом, остаток хроматографировали на колонке SiO₂ элюент (петролейный эфир → петролейный эфир / этилацетат 15:1 → 10:1 → 5:1). Получали этил 7-гексил-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (1) с выходом 93%.

Спектральные характеристики этил 7-гексил-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, CDCl₃, δ, м.д.): 6.21-6.36 (м, 4H), 5.83-5.97 (м, 4H), 5.19 (д, J=6.0 Гц, 2H), 4.94 (д, J=5.2 Гц, 1H), 4.87 (д, J=5.2 Гц, 1H), 4.75-4.80 (м, 1H), 4.70-4.74 (м, 1H), 4.03-4.14 (м, 4H), 2.08-2.22 (м, 4H), 1.38-1.52 (м, 4H), 1.16-1.35 (м, 18H), 0.88 (дд, J=6.8 Гц, J=5.9 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 153.7, 153.66, 138.4, 138.32, 138.3, 138.2, 137.8, 137.5, 124.6, 124.5, 123.5, 123.49, 115.7, 115.4, 62.2 (2C), 60.9, 60.87, 60.3, 60.2, 31.6 (2C), 28.91, 28.90, 28.1 (2C), 26.7, 26.6, 22.6 (2C), 14.7 (2C), 14.0 (2C).

Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

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

№ п/ п	алкин	R	Мольное соотношение алкин : азепин : Co(acac) ₂ (dppf) : Zn : ZnI ₂ , ммоль	Тем- пера- тура, °C	Время реак- ции, ч	Выход (1), %
1	Октин-1	Hex	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	93
2	Октин-1	Hex	1.3:1:0.1:0.3:0.2	80	20	95
3	Октин-1	Hex	1.3:1:0.1:0.3:0.2	40	20	80
4	Октин-1	Hex	1.3:1:0.1:0.3:0.2	20	48	57
5	Октин-1	Hex	2.0:1:0.1:0.3:0.2	60	20	94
6	Октин-1	Hex	1.3:1:0.15:0.45:0.3	60	20	96
7	Октин-1	Hex	1.3:1:0.05:0.15:0.1	60	20	47
8	Бут-3-ин-1-ол	(CH ₂) ₂ OH	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	85
9	Пент-4-ин-1-ол	(CH ₂) ₃ OH	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	90
10	Пент-4-иннитрил	(CH ₂) ₂ CN	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	89
11	5-Бромпент-1-ин	(CH ₂) ₃ Br	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	93
12	<i>трет</i> -Бутил(пент-4-ин-1-ил)сульфан	(CH ₂) ₃ <i>St</i> -Bu	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	92
13	Этил пент-4-иноат	(CH ₂) ₂ COOEt	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	95
14	Метил гекс-5-иноат	(CH ₂) ₃ COOMe	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	89
15	Этинилциклопентан	CH(CH ₂) ₄	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	85
16	2-(Бут-3-ин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион	2-фталимидоэтил	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	86
17	1-Бром-4-этинилбензол	4-BrC ₆ H ₄	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	92
18	1-Этинил-4-фторбензол	4-FC ₆ H ₄	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	96
19	1-Этинилнафталин	1-нафтил	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	75
20	9-Этинилфенантрен	9-фенантренил	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	88

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 (I), изученная на культурах опухолевых клеток (Jurkat, K562, HL60, U937) и нормальных фибробластах, (IC_{50} , (μM))

Соединение	Jurkat	K562	U937	HL60	Фибробласты
Этил 7-гексил-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = Hex)	0.524±0.029	0.546±0.031	0.573±0.031	0.498±0.023	1.791±0.104
Этил 7-(2-гидроксиэтил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = (CH ₂) ₂ OH)	0.181±0.017	0.335±0.028	0.198±0.019	0.174±0.018	0.862±0.086
Этил 7-(3-гидроксипропил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = (CH ₂) ₃ OH)	0.311±0.019	0.942±0.042	0.376±0.022	0.311±0.019	1.168±0.094
Этил 7-(2-цианозтил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = (CH ₂) ₂ CN)	0.037±0.002	0.149±0.012	0.042±0.004	0.032±0.002	0.416±0.075
Этил 7-(3-бромпропил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = (CH ₂) ₃ Br)	0.064±0.007	0.268±0.019	0.061±0.006	0.059±0.005	0.611±0.069
Этил 7-(3-(трет-бутилтио)пропил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = (CH ₂) ₃ St-Bu)	0.155±0.012	0.341±0.021	0.134±0.011	0.139±0.010	1.082±0.084
Этил 7-(3-этокси-3-оксопропил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = (CH ₂) ₂ COOEt)	0.069±0.006	0.247±0.018	0.076±0.007	0.071±0.005	0.563±0.041
Этил 7-(4-метокси-4-оксобутил)-9-	0.172±0.014	0.386±0.024	0.069±0.005	0.164±0.012	0.619±0.054

	азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = (CH ₂) ₃ COOMe)					
5	Этил 7-циклопентил-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = CH(CH ₂) ₄)	0.528±0.031	0.596±0.036	0.515±0.027	0.502±0.029	1.217±0.098
10	Этил 7-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = 2-фталимидоэтил)	0.075±0.005	0.282±0.019	0.082±0.005	0.071±0.006	0.654±0.057
15	Этил 7-(4-бромфенил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = 4-BrC ₆ H ₄)	0.577±0.037	0.659±0.041	0.549±0.032	0.524±0.028	2.164±0.105
20	Этил 7-(4-фторфенил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = 4-FC ₆ H ₄)	0.701±0.041	0.879±0.048	0.676±0.041	0.687±0.039	2.894±0.127
	Этил 7-(нафтаден-1-ил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = 1-нафтил)	0.032±0.002	0.062±0.005	0.059±0.005	0.034±0.002	0.357±0.029
25	Этил 7-(фенантрен-1-ил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (R = 9-фенантренил)	0.027±0.002	0.053±0.004	0.049±0.004	0.025±0.003	0.296±0.027

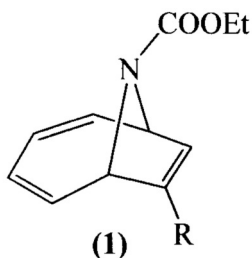
Установлено, что цитотоксическая активность имеет выраженный дозозависимый характер, индивидуально для каждого исследуемого соединения. В целом, значения ингибирующей концентрации IC₅₀, полученные в результате экспозиции исследуемых соединений (1) на упомянутых выше клеточных линиях с последующим окрашиванием клеток красителем 7AAD варьируются в зависимости от клеточной культуры в интервале 0.025±0.003 - 0.942±0.042 мМ. Высокую цитотоксическую активность на всех используемых клеточных линиях проявили соединения (1) с фенантренильной (этил 7-(фенантрен-1-ил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат) и нафтильной (этил 7-(нафтаден-1-ил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат) группами (IC₅₀=0.025±0.003-0.062±0.005 мМ). При этом наличие в структуре этил 7-(4-бромфенил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилата и этил 7-(4-фторфенил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилата галогенфенильного заместителя приводит к резкому снижению цитотоксичности данных соединений (IC₅₀=0.201±0.014-0.879±0.048 мМ).

Установлено, что цитотоксическая активность соединений (1) по отношению к клеткам Jurkat, U937, и HL60 выше по сравнению с цитотоксичностью к клеткам K562.

Индексы селективности (SI=IC₅₀ фибробласты / IC₅₀ опухолевые клетки) синтезированных соединений имеют значения от умеренного до высокого (SI 4-12) по отношению ко всем опухолевым клеткам, что делает этот класс соединений весьма привлекательным для последующего изучения в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов.

(57) Формула изобретения

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



R = Hex, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, (CH₂)_nOH, (CH₂)₂CN, (CH₂)₃Br, (CH₂)₃St-Bu, (CH₂)₂COOEt, (CH₂)₃COOMe, CH(CH₂)₄, 2-фталимидоэтил, 1-нафтил, 9-фенантренил, n = 2, 3

2. Способ каталитического получения замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1) по п. 1, отличающийся тем, что реакцию проводят взаимодействием N-карбозтоксиязепина с терминальными алкинами общей формулы

$\equiv\text{---R}$ (где R=Hex, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, (CH₂)_nOH, (CH₂)₂CN, (CH₂)₃Br, (CH₂)₃St-Bu, (CH₂)₂COOEt, (CH₂)₃COOMe, CH(CH₂)₄, 2-фталимидоэтил, 1-нафтил, 9-фенантренил, n = 2, 3) в присутствии катализатора Co(асас)₂(dppe)/Zn/ZnI₂, при мольном соотношении алкин:азепин:Co(асас)₂(dppe):Zn:ZnI₂=(1.3-2.0):1:(0.05-0.15):(0.15-0.45):(0.1-0.3), в ампуле при 20-80°C, в 2,2,2-трифторэтаноле, в течение 20-48 ч.

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