



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: 2020122792, 03.07.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.07.2020

Дата регистрации:
13.07.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 03.07.2020

(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):

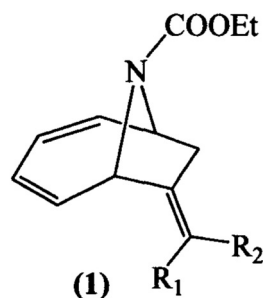
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ УФИМСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (RU)

(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, 05.2020,
vol. 30(3), p. 318-319. D'YAKONOV V. A. et al.,
Targeted Synthesis of 9-Azabicyclo[4.2.1]nona-
2,4,7-trienes by Cobalt(I)-Catalyzed [6π+2π]-
Cycloaddition of Alkynes to N-Substituted
Azepines and (см. прод.)

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

(57) Реферат:

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



R₁ = H, CH₃

R₂ = Hex, Ph, Bn, (CH₂)₄OH

предложен способ каталитического получения и

Также

применения замещенных (Е)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов 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.

(56) (продолжение):

Their Antitumor Activity, *European Journal of Organic Chemistry*, 01.2020, p.1-4. RIGBY J. H. et al., **Chromium(0) promoted [6 π +2 π] cycloaddition reactions**, *Tetrahedron*, 1993, vol. 49, p. 5495-5506. US 64718657 A, 18.08.1959. US 6849620 B2, 01.02.2005.

R U 2 7 5 1 3 5 2 C 1

R U 2 7 5 1 3 5 2 C 1



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: **2020122792, 03.07.2020**(24) Effective date for property rights:
03.07.2020Registration date:
13.07.2021

Priority:

(22) Date of filing: **03.07.2020**(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)**

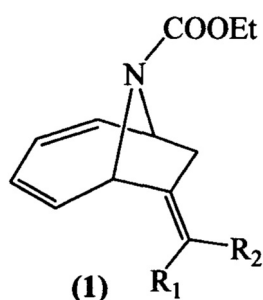
(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE NAUCHNOE
UCHREZHDENIE UFIMSKIY FEDERALNYI
ISSLEDOVATELSKIY TSENTR ROSSIJSKOY
AKADEMII NAUK (RU)**(54) **SUBSTITUTED (E)-9-AZABICYCLO[4.2.1]NONA-2,4-DIENES, METHOD FOR THEIR PREPARATION AND USE AS ANTICANCER DRUGS**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceutical industry.

SUBSTANCE: present invention relates to substituted (E)-9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4-dienes of general formula (1):



. Also disclosed

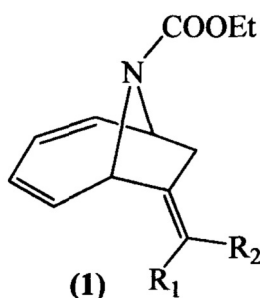
is a method for catalytic production and use of substituted (E)-9-azabicyclo [4.2.1]nona-2,4-dienes of general formula (1).

EFFECT: new heterocyclic compounds that can be used as potential anticancer drugs.

3 cl, 2 tbl

R₁ = H, CH₃**R₂ = Hex, Ph, Bn, (CH₂)₄OH**

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

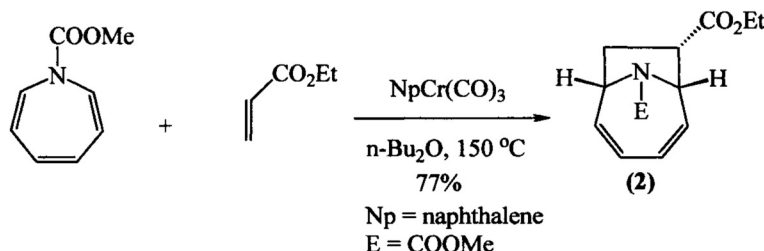


$R_1 = \text{H, CH}_3$

$R_2 = \text{Hex, Ph, Bn, (CH}_2)_4\text{OH}$

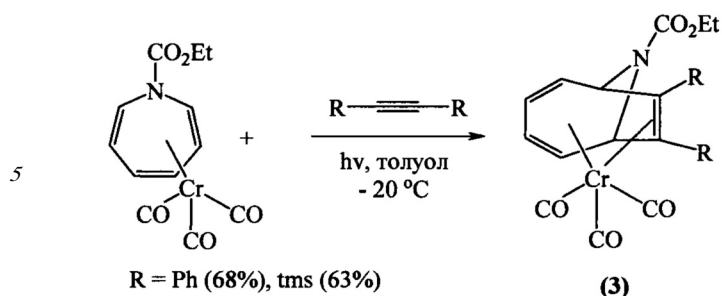
Указанные соединения относятся к классу гетероциклических соединений и могут найти применение в качестве ключевых прекурсоров в синтезе ценных биологически активных соединений и современных лекарственных препаратов, проявляющих противоопухолевую, противовирусную и другие виды активности (E. Wright, T. Gallagher, C.G.V. Sharples, 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 [J.H. Rigby, H.S. Ateeq, N.R. Choler, J.A. Henshilwood, K.M. Short, P.M. Sugathapala, Chromium(0) promoted $[6\pi+2\pi]$ cycloaddition reactions // Tetrahedron, 1993, V. 49, P. 5495-5506] получения 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диена (2) на основе $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения N-карбометоксиазепина к этилакрилату в присутствии каталитических количеств $(\eta^6\text{-нафталин})$ трикарбонилхрома(0) (9 мол%) по схеме:



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

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 (3) реакцией фотоиндуцированного $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения алкинов к трикарбонил $(\eta^6\text{-N-карбозтоксиязепин})$ хром(0) по схеме:

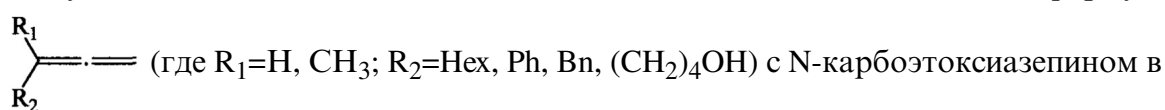


Известным способом не могут быть получены замещенные (Е)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диены (1).

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

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

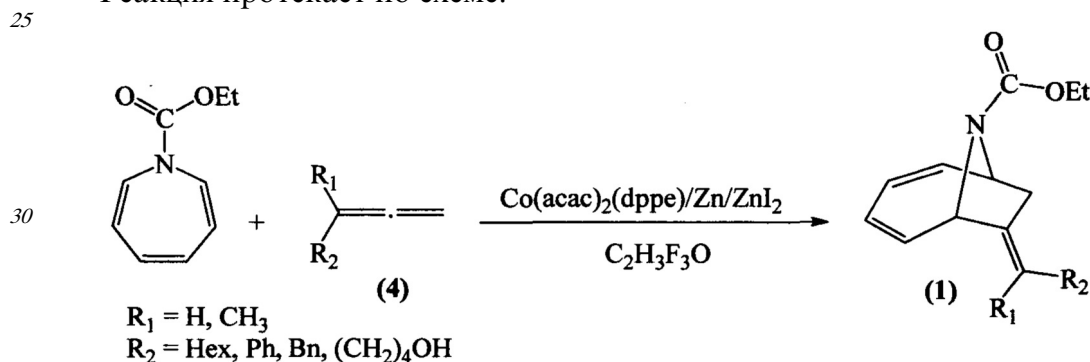
15 Сущность способа заключается во взаимодействии 1,2-диенов общей формулы (4)



присутствии каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$, при мольном соотношении

20 1,2-диен : азепин : $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$: Zn : $\text{ZnI}_2 = (1.3-2.0):1:(0.05-0.15):(0.15-0.45):(0.1-0.3)$, предпочтительно 1.3:1:0.1:0.3:0.2. Реакцию проводят в ампуле при 20-80°C. Время реакции 20-48 ч, выход целевого продукта 48-97%. В качестве растворителя необходимо использовать 2,2,2-трифторэтанол.

Реакция протекает по схеме:



35 Целевые продукты формулы (1) образуются только лишь с участием 1,2-диенов, N-карбоэтоксияземина и каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$. В присутствии других комплексов переходных металлов (например, Cp_2ZrCl_2 , Cp_2TiCl_2 , $\text{Zr}(\text{acac})_4$, $\text{Pd}(\text{acac})_2$, $\text{Ni}(\text{acac})_2$, $\text{Fe}(\text{acac})_3$) целевые продукты (1) не образуются.

40 Проведение реакции в присутствии катализатора $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$ больше 0.1 ммоль на 1 ммоль N-карбоэтоксияземина не приводит к существенному увеличению выхода целевого продукта (1). Использование в реакции катализатора $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$ менее 0.1 ммоль на 1 ммоль N-карбоэтоксияземина 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-карбоэтоксиязепина и 1,2-диенов в присутствии каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$. 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-карбометоксиязепина и этилакрилата под действием катализатора (η^6 -нафталин) трикарбонилхрома(0).

Предлагаемый способ обладает следующими преимуществами:

1. Способ позволяет получать с высокими выходами замещенные (E)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диены (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) $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$, 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-карбоэтоксиязепина, 0.161 г (1.3 ммоль) нона-1,2-диена, 1.5 мл 2,2,2-трифторэтанола и 0.064 г (0.2 ммоль) ZnI_2 . После нагревания при 60°C в 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-[(E)гептилиден]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен-9-карбоксилат (1) с выходом 95%.

Спектральные характеристики этил 7-[(E)гептилиден]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен-9-карбоксилата (1):

Существует в виде двух N-(CO)OEt ротамеров. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , мд): 5.99-6.21 (м, 4H), 5.59-5.71 (м, 4H), 5.17 (д, $J=7.1$ Гц, 2H), 5.02 (д, $J=5.4$ Гц, 1H), 4.96 (д, $J=5.4$ Гц, 1H), 4.61 (т, $J=6.5$ Гц, 1H), 4.54 (д, $J=6.6$ Гц, 1H), 4.11 (дд, $J=12.2$ Гц, $J=5.5$ Гц, 4H), 2.63-2.82 (м, 4H), 1.92 (дд, $J=13.4$ Гц, $J=6.5$ Гц, 2H), 1.17-1.35 (м, 24H), 0.86 (т, $J=6.7$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , мд): 154.5, 154.4, 146.3, 145.3, 138.1, 137.9, 137.6, 137.5, 123.7, 123.6, 123.5, 123.45, 122.0, 121.8, 61.0 (2C), 60.6 (2C), 56.7, 56.69, 42.4, 41.6, 31.7 (2C), 29.3, 29.2, 29.1 (2C), 28.8 (2C), 22.6 (2C), 14.7 (2C), 14.0 (2C).

Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

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

№ п/п	1,2-диен	R ₁	R ₂	Мольное соотношение 1,2-диен : азепин : Co(acac) ₃ (dppe) : Zn : ZnI ₂ , ммоль	Температура, °C	Время реакции, ч	Выход (1), %
1	нона-1,2-диен	H	Hex	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	95
2	нона-1,2-диен	H	Hex	1.3:1:0.1:0.3:0.2	80	20	97
3	нона-1,2-диен	H	Hex	1.3:1:0.1:0.3:0.2	40	20	82
4	нона-1,2-диен	H	Hex	1.3:1:0.1:0.3:0.2	20	48	59
5	нона-1,2-диен	H	Hex	2.0:1:0.1:0.3:0.2	60	20	96
6	нона-1,2-диен	H	Hex	1.3:1:0.15:0.45:0.3	60	20	97
7	нона-1,2-диен	H	Hex	1.3:1:0.05:0.15:0.1	60	20	48
8	пропа-1,2-диен-1-илбензол	H	Ph	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	88
9	бута-2,3-диен-1-илбензол	H	Bn	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	85
10	гепта-5,6-диен-1-ол	H	(CH ₂) ₄ OH				76
11	бута-2,3-диен-2-илбензол	CH ₃	Ph	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	78

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.

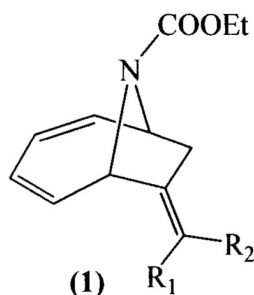
Таблица 2. Противоопухолевая активность замещенных (E)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов общей формулы (1), изученная на культурах опухолевых клеток (Jurkat, K562, HL60, U937) и нормальных фибробластах, (IC₅₀ (μM))

Соединение	Jurkat	K562	U937	HL60	Фибробласты
этил 7-[(E)гептилиден]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен-9-карбоксилат (R ₁ = H, R ₂ = Hex)	0.007±0.001	0.045±0.003	0.017±0.002	0.006±0.001	0.098±0.008
этил 7-[(E)-фенилметилен]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен-9-карбоксилат (R ₁ = H, R ₂ = Ph)	0.036±0.003	0.089±0.008	0.042±0.004	0.031±0.003	0.279±0.021
этил 7-[(E)-2-фенилэтилиден]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен-9-карбоксилат (R ₁ = H, R ₂ = Bn)	0.016±0.002	0.046±0.004	0.037±0.003	0.014±0.001	0.171±0.016
этил 7-[(E)-5-гидроксипентилиден]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен-9-карбоксилат (R ₁ = H, R ₂ = (CH ₂) ₄ OH)	0.074±0.007	0.121±0.011	0.046±0.004	0.068±0.006	0.397±0.034
этил 7-[(E)-1-фенилэтилиден]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен-9-карбоксилат (R ₁ = CH ₃ , R ₂ = Ph)	0.034±0.002	0.082±0.007	0.067±0.005	0.029±0.002	0.256±0.018

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 0.006 ± 0.001 - 0.121 ± 0.011 μM . Наибольшую цитотоксическую активность проявил этил 7-[(E)гептилиден]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен-9-карбоксилат ($IC_{50} = 0.006 \pm 0.001$ - 0.045 ± 0.003 μM). Наличие бутанольного заместителя в структуре этил 7-[(E)-5-гидроксипентилиден]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен-9-карбоксилата приводит к заметному снижению цитотоксичности данного соединения ($IC_{50} = 0.046 \pm 0.004$ - 0.121 ± 0.011 μM). В целом противоопухолевая активность (E)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов (1) убывает в ряду ($R_1=H$, $R_2=Hex$)>($R_1=H$, $R_2=Bn$)>($R_1=CH_3$, $R_2=Ph$)>($R_1=H$, $R_2=Ph$)>($R_1=H$, $R_2=(CH_2)_4OH$).

(57) Формула изобретения

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



$R_1=H$, CH_3

$R_2=Hex$, Ph , Bn , $(CH_2)_4OH$

2. Способ каталитического получения замещенных (E)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов общей формулы (1) по п. 1, отличающийся тем, что реакцию проводят

взаимодействием N-карбозтоксиязепина с 1,2-диенами общей формулы $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$

(где $R_1=H$, CH_3 ; $R_2=Hex$, Ph , Bn , $(CH_2)_4OH$), в присутствии катализатора $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$, при мольном соотношении 1,2-диен: азепин: $Co(acac)_2(dppe):Zn:ZnI_2=(1.3-2.0):1:(0.05-0.15):(0.15-0.45):(0.1-0.3)$, в ампуле при $20-80^\circ C$, в 2,2,2-трифторэтаноле, в течение 20-48 ч.

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