



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 223/14 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020122563, 02.07.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.07.2020

Дата регистрации:
10.02.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 02.07.2020

(45) Опубликовано: 10.02.2021 Бюл. № 4

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: Howard L.Mansell: "Synthetic
approaches to Anatoxin-a", TETRAHEDRON,
1996, vol.52, no.17, pp.6025-60-61. Philip J.Parsons
et al.: "Synthesis of (±)-Anatoxin-a and Analogues,
TETRAHEDRON, 2000, vol.56, pp.309-315.

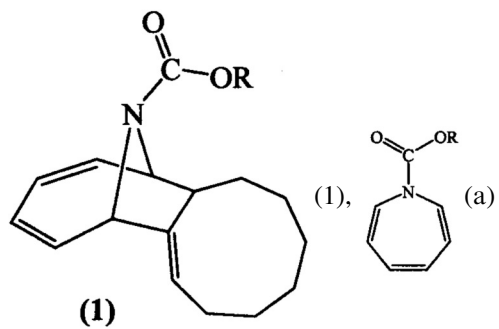
Дьяконов В. А. и др. "Синтез Si- и N-
содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов и
бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов", Известия
Академии (см. прод.)

(54) 16-АЗАТРИЦИКЛО[9.4.1.0^{2,10}]ГЕКСАДЕКА-2,12,14-ТРИЕНЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органического синтеза, конкретно, к 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенам формулы (1). Указанные соединения относятся к классу гетероциклических соединений и могут найти применение в качестве ключевых прекурсоров в синтезе ценных биологически активных соединений и современных лекарственных противоопухолевых препаратов. Соединения по изобретению получают путем взаимодействия N-замещенных азепинов формулы (а) (где R=Et, Ph) с 1,2-циклононадиеном (ЦНД)

в присутствии катализатора Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ при мольном соотношении ЦНД : азепин : Co(acac)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 1,2-дихлорэтаноле в течение 20-48 ч. Технический результат - 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триены формулы (1) в качестве средств с противоопухолевой активностью. 3 н.з. ф-лы, 2 табл., 2 пр.



R = Et, Ph

(56) (продолжение):

Наук, Серия химическая, 2013,4, с.1015.

RU 2742772 C1

RU 2742772 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
C07D 223/14 (2020.08); *A61P 35/00* (2020.08)

(21)(22) Application: **2020122563, 02.07.2020**

(24) Effective date for property rights:
02.07.2020

Registration date:
10.02.2021

Priority:
(22) Date of filing: **02.07.2020**

(45) Date of publication: **10.02.2021** Bull. № 4

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):

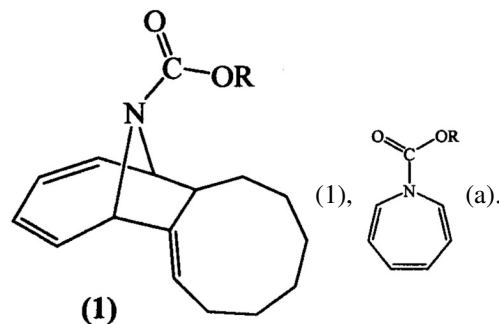
**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE NAUCHNOE
UCHREZHDENIE UFIMSKIY FEDERALNIY
ISSLEDOVATELSKIY TSENTR ROSSIJSKIY
AKADEMII NAUK (RU)**

(54) **16-AZATRICYCLO[9.4.1.0^{2,10}]HEXADECA-2,12,14-TRIENES, A METHOD FOR PRODUCTION THEREOF AND USE THEREOF AS ANTITUMOUR AGENTS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to organic synthesis, specifically to 16-azatricyclo [9.4.1.0^{2,10}]hexadeca-2,12,14-trienam of formula (1). Said compounds are referred to a class of heterocyclic compounds and can be used as key precursors in synthesis of valuable biologically active compounds and modern medicinal anti-cancer preparations. Compounds of the invention are obtained by reacting N-substituted azepines of formula (a) (where R = Et, Ph) with 1,2-cyclononadiene (CND) in the presence of a catalyst $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ in molar ratio of CND : azepine: $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$: Zn : ZnI_2 = (1.3-2.0) : 1:(0.05-0.15):(0.15-0.45):(0.1-0.3), in ampoule at 20-80°C, in 1,2-dichloroethane for 20-48 hours.

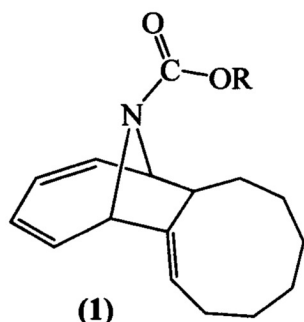


(1)

R = Et, Ph

EFFECT: disclosed 16-azatricyclo [9.4.1.0^{2,10}]hexadeca-2,12,14-trienes of formula (1) as anti-tumor agents.
3 cl, 2 tbl, 2 ex

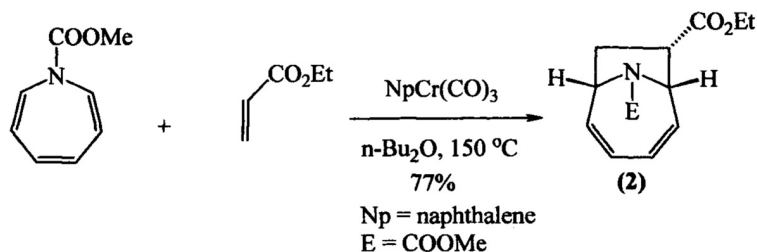
Предлагаемое изобретение относится к области органической химии, конкретно, к 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенам формулы (1), способу их получения и применению.



R = Et, Ph

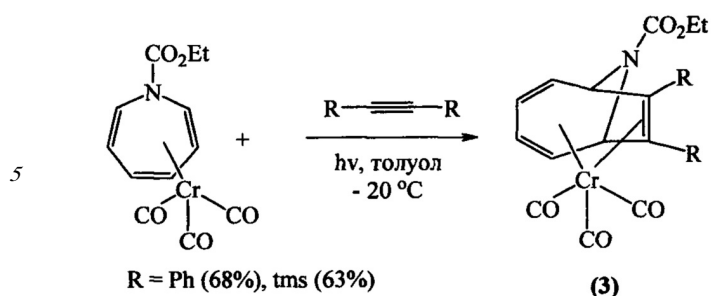
Указанные соединения относятся к классу гетероциклических соединений и могут найти применение в качестве ключевых прекурсоров в синтезе ценных биологически активных соединений и современных лекарственных препаратов, проявляющих противоопухолевую, противовирусную и другие виды активности (E. Wright, T. 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. Sharples, 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 π +2 π] cycloaddition reactions // Tetrahedron, 1993, V. 49, P. 5495-5506] получения 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диена (2) на основе [6 π +2 π]-циклоприсоединения N-карбометоксизепина к этилакрилату в присутствии каталитических количеств (η^6 -нафталин)трикарбонилхрома(0) (9 мол%) по схеме:



Известным способом не могут быть получены 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триены 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 π +2 π]-циклоприсоединения алкинов к трикарбонил(η^6 -N-карбозтоксизепин)хром(0) по схеме:

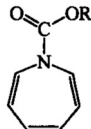


10 Известным способом не могут быть получены 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триены (1).

Таким образом, в литературе отсутствуют сведения по синтезу 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов формулы (1).

15 Предлагается новый способ синтеза 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов формулы (1).

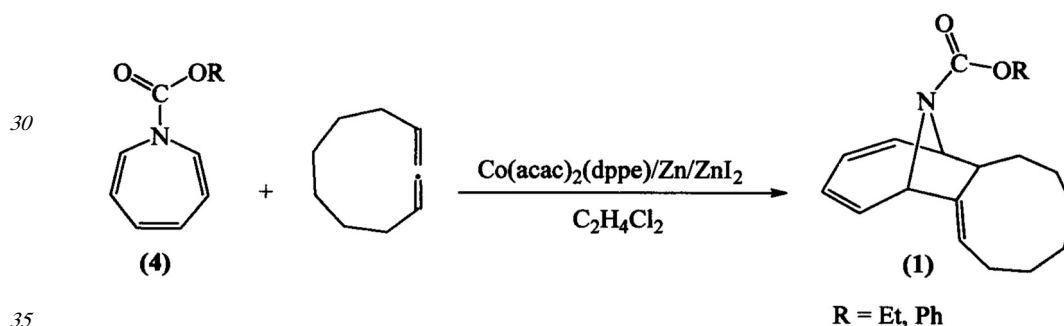
Сущность способа заключается во взаимодействии N-замещенных азепинов общей

формулы (4)  (где R=Et, Ph) с 1,2-циклононадиеном (ЦНД) в присутствии

20 каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$, при мольном соотношении ЦНД : азепин : $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$: 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 проводят в ампуле при 20-80°C. Время реакции 20-48 ч, выход целевого продукта 38-80%. В качестве растворителя необходимо

25 использовать 1,2-дихлорэтан.

Реакция протекает по схеме:



35 Целевые продукты формулы (1) образуются только лишь с участием 1,2-циклононадиена, N-замещенных азепинов и каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$. В присутствии других комплексов переходных металлов (например, Cr_2ZrCl_2 , Cr_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-замещенного азепина 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-замещенного азепина 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:

Предлагаемый способ базируется на использовании в качестве исходных реагентов N-замещенных азепинов и 1,2-циклононадиена 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-карбометоксиазепина и этилакрилата под действием катализатора (η^6 -нафталин) трикарбонилхрома(0).

Предлагаемый способ обладает следующими преимуществами:

1. Способ позволяет получать с высокими выходами 16-азатрицикло

[9.4.1.0^{2,10}]Гексадека-2,12,14-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) $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$, и 0.020 г (0.3 ммоль) цинкового порошка в 1.5 мл 1,2-дихлорэтана. Смесь перемешивали при комнатной температуре 2 минуты. Затем добавляли 0.165 г (1 ммоль) N-карбоэтоксиязепина, 0.159 г (1.3 ммоль) 1,2-циклононадиена, 1.5 мл 1,2-дихлорэтана 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 → петролейный эфир / этилацетат 15:1 → 10:1 → 5:1). Получали этил 16-азатрицикло [9.4.1.0^{2,10}]Гексадека-2,12,14-триен-16-карбоксилат (1) с выходом 78%.

Спектральные характеристики этил 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]Гексадека-2,12,14-триен-16-карбоксилата (1):

Существует в виде двух N-(CO)OEt ротамеров. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , мд): 6.36 (дд, $J=9.8$ Гц, $J=6.5$ Гц, 1H), 6.27 (дд, $J=10.4$ Гц, $J=6.4$ Гц, 1H), 6.04 (ддд, $J=21.8$ Гц, $J=11.4$ Гц, $J=5.4$ Гц, 2H), 5.63-5.74 (м, 4H), 5.21-5.30 (м, 2H), 5.19 (д, $J=6.3$ Гц, 1H), 5.11 (д, $J=6.3$ Гц, 1H), 4.27 (д, $J=5.4$ Гц, 1H), 4.09-4.22 (м, 5H), 2.98 (д, $J=6.2$ Гц, 2H), 2.07-2.28 (м, 4H), 1.71-1.90 (м, 4H), 1.30-1.59 (м, 16H), 1.19-1.30 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , мд): 155.0, 154.9, 150.7, 149.7, 138.9, 138.89, 136.4, 136.2, 123.9, 123.85, 123.7 (3C), 123.5, 66.7, 66.6, 61.0 (2C), 59.3 (2C), 58.3, 57.6, 33.2, 33.15, 29.0 (2C), 28.4, 28.3, 26.9, 26.8, 26.6, 26.59, 22.1, 22.06, 14.7, 14.67.

Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Синтез 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов общей формулы (1)

№ п/п	N-замещенный азепин	R	Мольное соотношение ЦНД : азепин : Co(acac) ₂ (dppe) : Zn : ZnI ₂ , ммоль	Температура, °C	Время реакции, ч	Выход (1), %
1	N-карбозтоксиязепин	Et	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	78
2	N-карбозтоксиязепин	Et	1.3:1:0.1:0.3:0.2	80	20	80
3	N-карбозтоксиязепин	Et	1.3:1:0.1:0.3:0.2	40	20	67
4	N-карбозтоксиязепин	Et	1.3:1:0.1:0.3:0.2	20	48	48
5	N-карбозтоксиязепин	Et	2.0:1:0.1:0.3:0.2	60	20	79
6	N-карбозтоксиязепин	Et	1.3:1:0.15:0.45:0.3	60	20	80
7	N-карбозтоксиязепин	Et	1.3:1:0.05:0.15:0.1	60	20	38
8	N-карбофеноксиязепин	Ph	1.3:1:0.1:0.3:0.2	60	20	75

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.

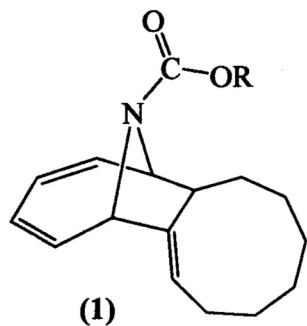
Таблица 2. Противоопухолевая активность 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов общей формулы (1), изученная на культурах опухолевых клеток (Jurkat, K562, HL60, U937) и нормальных фибробластах, (IC₅₀, (μM))

Соединение	Jurkat	K562	U937	HL60	Фибробласты
Этил 16-азатрицикло[9.4.1.0 ^{2,10}]гексадека-2,12,14-триен-16-карбоксилат	0.017±0.001	0.053±0.005	0.036±0.003	0.015±0.001	0.168±0.015
Фенил 16-азатрицикло[9.4.1.0 ^{2,10}]гексадека-2,12,14-триен-16-карбоксилат	0.059±0.005	0.091±0.009	0.084±0.008	0.056±0.005	0.408±0.036

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 0.015±0.001-0.091±0.009 μM. 16-Азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триен, содержащий этоксикарбонильный заместитель показал более высокую цитотоксическую активность (IC₅₀=0.015±0.001-0.053±0.005 μM), нежели азатрицикл с феноксикарбонильным заместителем (IC₅₀=0.056±0.005-0.091±0.009 μM).

(57) Формула изобретения

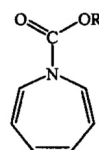
1. 16-Азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триены общей формулы (1):



10 **R = Et, Ph**

2. Способ каталитического получения 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов общей формулы (1) по п.1, отличающийся тем, что реакцию проводят

15 взаимодействием N-замещенных азепинов формулы



(где R=Et, Ph) с 1,2-

циклононадиеном (ЦНД), в присутствии катализатора Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂, при
 20 мольном соотношении ЦНД : азепин : Co(acac)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 1,2-дихлорэтане в течение 20-48 ч.

3. Применение 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов формулы (1) по
 п.1 в качестве средств с противоопухолевой активностью.