



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
A61K 31/00 (2020.05)

(21)(22) Заявка: 2019123501, 19.07.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
19.07.2019

Дата регистрации:  
05.11.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.07.2019

(45) Опубликовано: 05.11.2020 Бюл. № 31

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: 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 Наук, Серия химическая, 2013, С.  
1015. Vladimir A. D'yakonov et al. "Titanium-  
Catalyzed [6π+2π]-Cycloaddition of Alkynes and  
Allenes to 7-Substituted 1,3,5-Cycloheptatrienes",  
European Journal of Organic Chemistry, (см.  
прод.)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-СОДЕРЖАЩИХ БИЦИКЛО[4.2.1]НОНА-2,4,7-ТРИЕНОВ,  
ПРОЯВЛЯЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к N-содержащим бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенам общей формулы (1), к способу получения данных соединений, а также к их применению. Указанные соединения относятся к классу напряженных энергоемких систем и могут найти применение в качестве

компонентов высокоэнергетических горючих для воздушно-реактивных ракетных систем, полупродуктов в синтезе современных медицинских препаратов, проявляющих противоопухолевую, противовирусную и другие виды активности. 3 н.п. ф-лы, 2 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

2015, P. 4464-4470. RU 2654201 C1, 17.05.2018. RU 2506085 C1, 10.02.2014.

RU 2 735 662 C1

RU 2 735 662 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*A61K 31/00 (2020.05)*

(21)(22) Application: **2019123501, 19.07.2019**

(24) Effective date for property rights:  
**19.07.2019**

Registration date:  
**05.11.2020**

Priority:

(22) Date of filing: **19.07.2019**

(45) Date of publication: **05.11.2020** Bull. № 31

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) **METHOD OF PRODUCING N-CONTAINING BICYCLO[4.2.1]NONA-2,4,7-TRIENES EXHIBITING ANTITUMOUR ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to N-containing bicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes of general formula (1), a method of producing said compounds, as well as use thereof.

EFFECT: said compounds belong to the class of

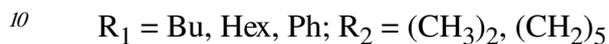
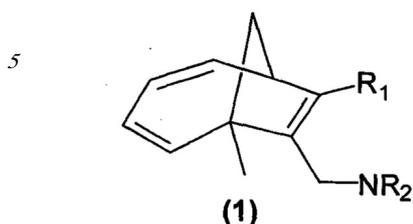
intense energy-intensive systems and can be used as components of high-energy combustible for air-rocket systems, semi-products in synthesis of modern medical preparations exhibiting antineoplastic, antiviral and other types of activity.

3 cl, 2 tbl, 2 ex

RU 2 735 662 C 1

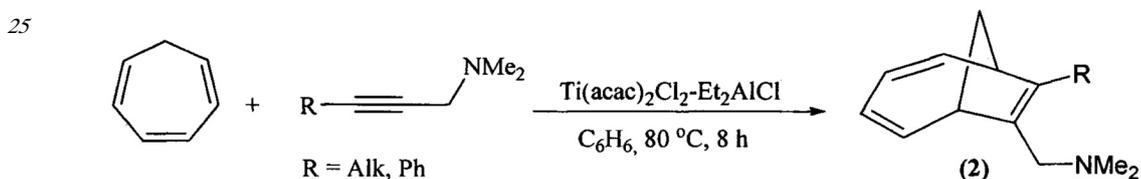
RU 2 735 662 C 1

Предлагаемое изобретение относится к области органической химии, конкретно, к способу получения N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1):



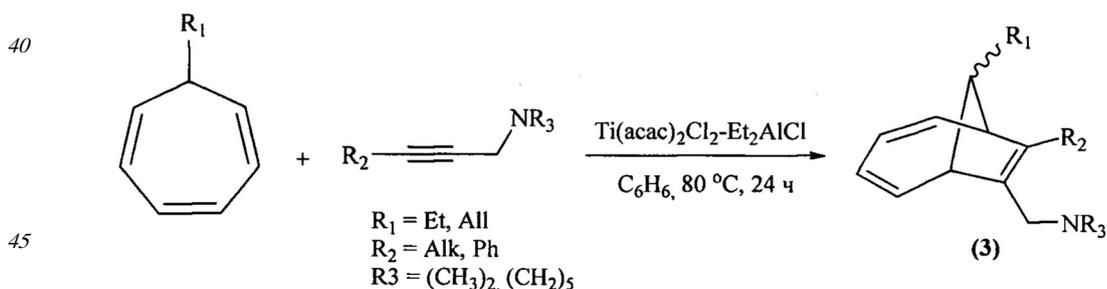
Указанное соединение относится к классу напряженных энергоемких систем и может найти применение в качестве компонентов высокоэнергетических горючих для воздушно-реактивных ракетных систем (G.W. Burdette, H.R. Lander, J.R. McCoy, J. Energy. 1978, 2, 289), полупродуктов в синтезе современных медицинских препаратов, проявляющих противоопухолевую, противовирусную и другие виды активности (N.A. Petasis, M.A. Patane, Tetrahedron. 1992, 48, 5757; Z.-X. Yu, Y. Wang, Y. Wang. Chem. Asian J., 2010, 5, 1072).

Известен способ [V.A. Dyakonov, D.I. Kolokoltsev, G.N. Kadikova, U.M. Dzhemilev. Синтез Si- и N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов и бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов // Известия АН, Сер. хим., 2013, 4, 1015] получения N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (2) реакцией [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединения замещенных пропаргиламинов к 1,3,5-циклогептатриену в присутствии каталитической системы Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl при температуре 80°C в бензоле за 8 часов по схеме:



30 Известным способом не могут быть получены N-содержащие бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены общей формулы (1).

Известен способ [V.A. D'yakonov, G.N. Kadikova, D.I. Kolokoltsev, I.R. Ramazanov, U.M. Dzhemilev. Titanium-Catalyzed [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-Cycloaddition of Alkynes and Allenes to 7-Substituted 1,3,5-Cycloheptatrienes // Eur. J. Org. Chem., 2015, 4464] получения N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (3) реакцией [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединения замещенных пропаргиламинов к 7-этил(аллил)-1,3,5-циклогептатриенам в присутствии каталитической системы Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl при температуре 80°C в бензоле за 24 часа по схеме:



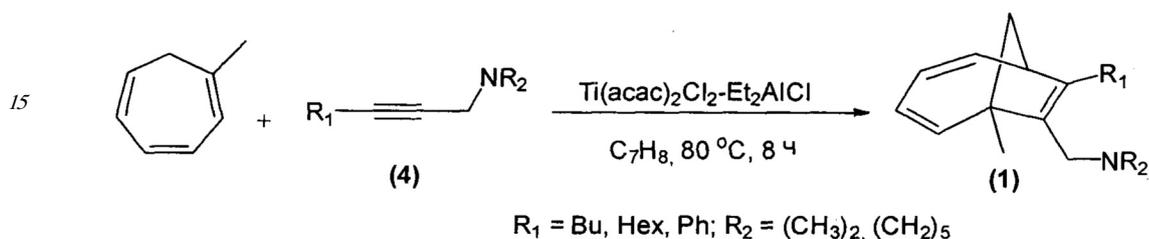
Известным способом не могут быть получены N-содержащие бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены общей формулы (1).

Таким образом, в литературе отсутствуют сведения по синтезу N-содержащих бицикло [4.2.1]нона-2,4,7-триенов формулы (1).

Предлагается новый способ синтеза N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1).

5 Сущность способа заключается во взаимодействии замещенных пропаргиламинов общей формулы (4) с 1-метил-1,3,5-циклогептатриеном (ЦГТ) в присутствии каталитической системы  $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$ , при мольном соотношении ЦГТ : пропаргиламин :  $Ti(acac)_2Cl_2$  :  $Et_2AlCl$  = (2-2.8):2:(0.15-0.6):5, предпочтительно 2.4:2:0.3:5. Реакцию проводят при 80-120°C. Время реакции 8 ч, выход целевого продукта 42-88%. В качестве растворителя необходимо использовать толуол.

10 Реакция протекает по схеме:



20 Целевые продукты (1) образуются только лишь с участием замещенных пропаргиламинов, 1-метил-1,3,5-циклогептатриена и каталитической системы  $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$ . В 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.

25 Проведение реакции в присутствии катализатора  $Ti(acac)_2Cl_2$  больше 0.3 ммоль на 2 ммоль 1-метил-1,3,5-циклогептатриена не приводит к существенному увеличению выхода целевых продуктов (1). Использование в реакции катализатора  $Ti(acac)_2Cl_2$  менее 0.3 ммоль на 2 ммоль 1-метил-1,3,5-циклогептатриена снижает выход аддукта (1), что связано с уменьшением каталитически активных центров в реакционной массе. 30 Опыты проводили при 80°C. При более высокой температуре (например, 120°C) происходит уменьшение выхода содимеров, вероятно, вследствие побочных процессов разложения и полимеризации.

Предлагаемый способ обладает следующими преимуществами:

35 1. Способ позволяет получать с высокими выходами индивидуальные N-содержащие бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены (1), синтез которых в литературе не описан.

Способ поясняется следующими примерами:

40 ПРИМЕР 1. В стеклянный реактор в атмосфере сухого аргона при перемешивании загружали 0.21 г (2 ммоль) 1-метил-1,3,5-циклогептатриена, 0.28 г (2 ммоль) N-(2-гептинил)-N,N-диметиламина, 0.095 г (0.3 ммоль)  $Ti(acac)_2Cl_2$ , 5 мл сухого толуола и 5 ммоль  $Et_2AlCl$ . Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 8 ч. Затем реакционную массу обрабатывали водным раствором KOH (25%). Продукт реакции экстрагировали бензолом, сушили над KOH, целевое соединение выделяли фракционной перегонкой. Получали [(8-бутил-6-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)метил] 45 диметиламин (1) с выходом 85%.

Спектральные характеристики [(8-бутил-6-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)метил]диметиламина (1):

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 6.14 (дд,  $J=11.0$  Гц,  $J=7.5$  Гц, 1H), 5.92 (д,  $J=11.4$  Гц, 1H), 5.76 (дд,  $J=11.1$  Гц,  $J=7.4$  Гц, 1H), 5.63 (дд,  $J=11.3$  Гц,  $J=7.4$  Гц, 1H), 3.07 (т,  $J=7.1$  Гц, 1H), 2.90 (д,  $J=12.6$  Гц, 1H), 2.68 (д,  $J=12.6$  Гц, 1H), 2.19-2.25 (м, 1H), 2.11 (с, 7H), 1.87 (дд,  $J=11.0$  Гц,  $J=6.9$  Гц, 1H), 1.70 (д,  $J=11.1$  Гц, 1H), 1.43-1.53 (м, 1H), 1.22-1.42 (м, 6H), 0.93 (т,  $J=7.2$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 147.34, 139.15, 137.93, 135.91, 124.01, 120.66, 54.06, 49.93, 45.62 (2C), 44.70, 39.19, 31.54, 26.03, 24.87, 22.83, 14.04.

Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Синтез *N*-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1)**

№ п/п	Замещенный пропаргиламин	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Мольное соотношение пропаргиламин : ЦГТ : $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2$ : $\text{Et}_2\text{AlCl}$ , ммоль	Температура, °С	Время реакции, час	Выход (1), %
1	<i>N</i> -(2-гептинил)- <i>N,N</i> -диметиламин	Bu	Me	2.4:2:0.3:5	80	8	85
2	<i>N</i> -(2-гептинил)- <i>N,N</i> -диметиламин	Bu	Me	2.4:2:0.3:5	120	8	60
3	<i>N</i> -(2-гептинил)- <i>N,N</i> -диметиламин	Bu	Me	2.8:2:0.3:5	80	8	88
4	<i>N</i> -(2-гептинил)- <i>N,N</i> -диметиламин	Bu	Me	2:2:0.3:5	80	8	71
5	<i>N</i> -(2-гептинил)- <i>N,N</i> -диметиламин	Bu	Me	2:2:0.15:5	80	8	42
6	<i>N</i> -(2-гептинил)- <i>N,N</i> -диметиламин	Bu	Me	2:2:0.6:5	80	8	87
7	<i>N</i> -(2-нонинил)- <i>N,N</i> -диметиламин	Hex	Me	2.4:2:0.3:5	80	8	82
8	<i>N</i> -(3-фенил-2-пропинил)- <i>N,N</i> -диметиламин	Ph	Me	2.4:2:0.3:5	80	8	78
9	1-(2-гептинил)пиперидин	Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	2.4:2:0.3:5	80	8	88
10	1-(3-фенил-2-пропинил)пиперидин	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	2.4:2:0.3:5	80	8	76

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 N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1), изученная на культурах опухолевых клеток (Jurkat, K562, HL60, U937), ( $CC_{50}$ , ( $\mu\text{M/L}$ ))**

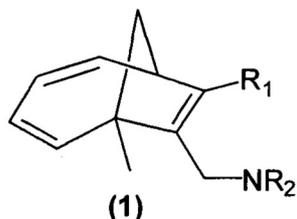
Соединение	Jurkat	K562	U937	HL60
[(8-Бутил-6-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)метил]диметиламин (1) ( $R_1 = \text{Bu}$ , $R_2 = (\text{CH}_3)_2$ )	246.19±3.52	289.54±3.17	189.29±3.21	137.19±3.61
[(8-Гексил-6-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)метил]диметиламин (1) ( $R_1 = \text{Hex}$ , $R_2 = (\text{CH}_3)_2$ )	208.73±4.18	239.19±3.99	185.63±4.11	175.63±4.13
[(6-Метил-8-фенилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)метил]диметиламин (1) ( $R_1 = \text{Ph}$ , $R_2 = (\text{CH}_3)_2$ )	29.16±2.16	25.32±2.31	29.27±1.96	23.37±1.65
1-[(8-Бутил-6-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)метил]пиперидин (1) ( $R_1 = \text{Bu}$ , $R_2 = (\text{CH}_2)_5$ )	43.02±0.93	52.27±1.01	39.14±0.87	37.29±0.62

1-[(6-Метил-6-фенилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)метил]пиперидин (1) ( $R_1 = \text{Ph}$ , $R_2 = (\text{CH}_2)_5$ )	21.83±2.14	24.47±2.45	21.47±1.97	17.46±1.83
--	------------	------------	------------	------------

Установлено, что цитотоксическая активность имеет выраженный дозозависимый характер, индивидуально для каждого исследуемого соединения. В целом, значения ингибирующей концентрации  $CC_{50}$ , 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  $17.46 \pm 1.83$ - $289.54 \pm 3.17$   $\mu\text{M/L}$ . Установлено, что наличие арильных групп в структуре бицикла приводит к значительному увеличению цитотоксичности, например, цитотоксичность соединений [(6-метил-8-фенилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)метил]диметиламина (1) ( $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = (\text{CH}_3)_2$ ) и 1-[(6-метил-6-фенилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)метил]пиперидина (1) ( $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = (\text{CH}_2)_5$ ), значительно превышает цитотоксичность остальных бициклов этой серии.

(57) Формула изобретения

1. N-содержащие бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены общей формулы (1):



$R_1 = \text{Bu, Hex, Ph}; R_2 = (\text{CH}_3)_2, (\text{CH}_2)_5$

10 2. Способ получения N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1): каталитическим взаимодействием производных 1,3,5-циклогептатриена с замещенными пропаргиламинами в присутствии каталитической системы Ti (acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl, отличающийся тем, что в качестве производного 1,3,5-циклогептатриена используют 1-метил-1,3,5-циклогептатриен, реакцию 1-метил-1,3,5-

15  $R_1-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{NR}_2$  (где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> - указанные выше) проводят при мольном соотношении

ЦГТ : пропаргиламин : Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Et<sub>2</sub>AlCl = (2-2.8):2:(0.15-0.6):5, при 80-120 °С, в толуоле в течение 8 ч.

20 3. Применение N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов в качестве средств с противоопухолевой активностью.

25

30

35

40

45