



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 301/14 (2020.02); C07D 303/06 (2020.02); A61K 31/336 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2019104498, 18.02.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.02.2019

Дата регистрации:
13.07.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.02.2019

(45) Опубликовано: 13.07.2020 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),
Газизуллина Гузель Фаритовна (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: V.A. D'YAKONOV et al., Cobalt(I)-
catalyzed [6π+2π]-cycloadditions of 1,2-dienes to
1,3,5,7-cyclooctatetraene, TETRAHEDRON
LETT., 2015, V.56, N.15, P.2005-2007. RU
2017110613 A, 29.03.2017. В.А. ДЬЯКОНОВ и
др. Каталитическое [6π+2π]-
циклоприсоединение 1,2-диенов к
бис(циклогепта-1,3,5-триен-7-ил)алканам при
действии Ti(асас)2Cl2-Et2AlCl, ЖУРНАЛ
(см. прод.)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3,16,19-ТРИОКСАГЕКСАЦИКЛО[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]ИКОС-13-ЕНА, ПРОЯВЛЯЮЩЕГО ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения
3,16,19-триоксагексацикло
[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена. Сущность
способа заключается во взаимодействии трицикло
[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена (C₁₇H₂₂)
с м-хлорнадбензойной кислотой (m-CPBA) при

мольном соотношении C₁₇H₂₂:m-CPBA=2:(10-20)
при 0-40°C в дихлорметане в течение 3-23 ч.
Изобретение относится также к самому 3,16,19-
триоксагексацикло
[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ену,
проявляющему противоопухолевую активность.
2 н.п. ф-лы, 2 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2018, Т.54, ном.6, с.833-839.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 301/14 (2006.01)
C07D 303/06 (2006.01)
A61K 31/336 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 301/14 (2020.02); C07D 303/06 (2020.02); A61K 31/336 (2020.02)(21)(22) Application: **2019104498, 18.02.2019**(24) Effective date for property rights:
18.02.2019Registration date:
13.07.2020

Priority:

(22) Date of filing: **18.02.2019**(45) Date of publication: **13.07.2020 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),
Gazizullina Guzel Faritovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) **METHOD OF PRODUCING 3,16,19-TRIOXAHEXACYCLO[10_5_3_0^{2,4}_0^{2,11}_0^{15,17}_0^{18,20}]ICOS-13-
ENE EXHIBITING ANTITUMOUR ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

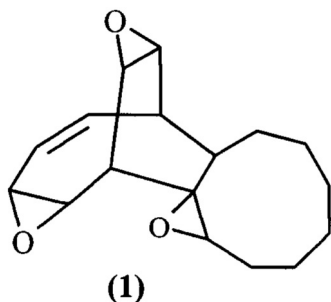
SUBSTANCE: invention relates to a method of producing 3,16,19-trioxahexacyclo[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]icos-13-ene. Method involves interaction tricyclo[9.4.2.0^{2,10}]heptadeca-2,12,14,16-tetraene (C₁₇H₂₂) with m-chloroperoxybenzoic acid (m-CPBA) in molar ratio C₁₇H₂₂:m-CPBA=2:(10–20) at 0–40 °C in

dichloromethane for 3–23 hours. Invention also relates to 3,16,19-trioxahexacyclo[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]icos-13-ene, exhibiting anti-tumor activity.

EFFECT: disclosed is a method of producing 3,16,19-trioxahexacyclo[10_5_3_0^{2,4}_0^{2,11}_0^{15,17}_0^{18,20}]icos-13-ene, exhibiting antitumour activity.

2 cl, 2 tbl, 2 ex

Предлагаемое изобретение относится к способам получения новых полициклических оксирановых соединений, конкретно, к способу получения 3,16,19-триоксагексацикло [10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена формулы (1):

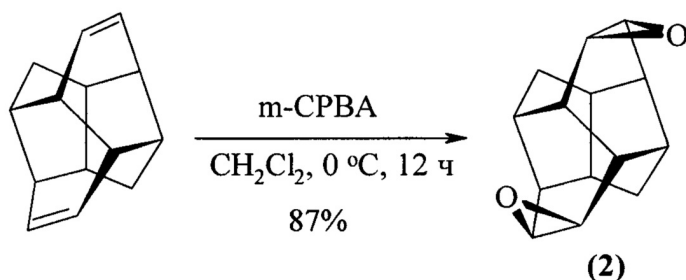


Указанное соединение относится к классу оксиранов, используемых при производстве тепло-, термо-, хемостойких композиций, лакокрасочных оптически прозрачных материалов, клеев (Smits J., Marx E., Kooijmans P. et al. Pat. 20030004281 A1 USA. Publ. 2003; Сорокин М.Ф., Шоде Л.Г., Кузьмин А.И. и др. Лакокрасочные материалы и их применение. 1983. №4. С. 4-7). Оксираны находят широкое применение в органическом синтезе, благодаря уникальному строению цикла, позволяющему проводить преобразование с широким диапазоном возможностей под действием реагентов разной природы, к примеру, нуклеофильных агентов (Ю.Н. Беспалько, Е.Н. Швед, Н.М. Олейник // Теор. и эксперим. Химия. 2008. Т. 44, №5. С. 292-297; М.Ф. Сорокин, Э.Л. Гершанова // Кинетика и катализ. 1967. Т. 8, №3. С. 512-519).

Известен способ (F. Turecek, V. Hanus, P. Sedmera, H. Antropiusova, K. Mach. Cycloheptatriene dimers: new precursors of diamantane // Collection Czechoslovak Chem. Commun., 1981, 46, 1474) получения 8,9:12,13-диэпоксипентацикло

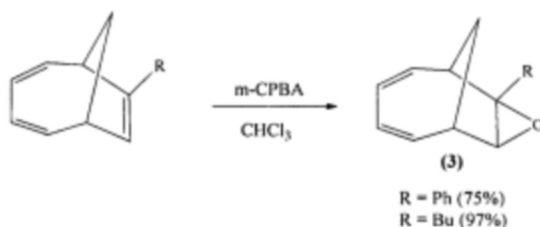
[8.4.0.0^{3,7}.0^{4,14}.0^{6,11}]тетрадекана (2) реакцией эпексидирования пентацикло

[8.4.0.0^{3,7}.0^{4,14}.0^{6,11}]тетрадека-8,12-диена м-хлорнадбензойной кислотой при температуре 0°C в течение 12 ч с выходом 87% по схеме:



Известным способом не может быть осуществлен синтез 3,16,19-триоксагексацикло [10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена формулы (1).

Известен способ (N. Toselli, D. Martin, M. Achard, A. Tenaglia, G. Buono. Highly regio- and stereocontrolled formation of functionalized tricyclo[4.2.1.0^{2,8}]non-3-enes // J. Org. Chem., 2009, 74, 3783) получения 7,8-эпокси-7-фенил(бутил)бицикло[4.2.1]нона-2,4-диена (3) реакцией эпексидирования 7-бутил(фенил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триена м-хлорнадбензойной кислотой при температуре 0°C за 25 мин:



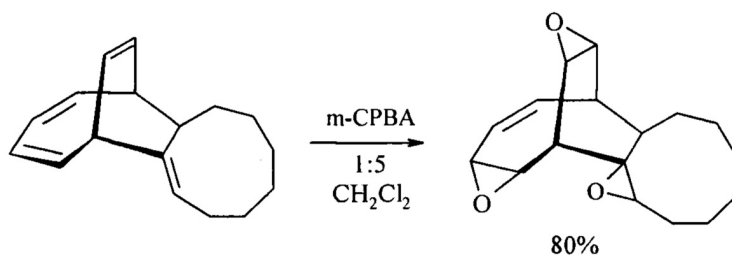
Известным способом не может быть осуществлен синтез 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена формулы (1).

Таким образом, в литературе отсутствуют сведения по синтезу 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена формулы (1).

Предлагается новый способ синтеза 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена (1).

Сущность способа заключается во взаимодействии трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена (C₁₇H₂₂) с м-хлорнадбензойной кислотой (m-CPBA), при мольном соотношении C₁₇H₂₂:m-CPBA=2:(10-20), предпочтительно 2:10. Реакцию проводят при температуре 0-40°C. Время реакции 3-23 ч, выход целевого продукта (1) 36-82%. В качестве растворителя необходимо использовать дихлорметан.

Реакция протекает по схеме:



Целевой продукт (1) образуется только лишь с участием трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена и м-хлорнадбензойной кислоты.

Проведение реакции в присутствии м-хлорнадбензойной кислоты больше 20 ммоль на 2 ммоль трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена не приводит к увеличению выхода целевого продукта (1). При использовании м-хлорнадбензойной кислоты в количестве 4 ммоль на 2 ммоль трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена соединение (1) не образуется, так как в данных условиях эпексидированию подвергается одна двойная связь. Опыты проводили при температуре 0-40°C. При более высокой температуре (например, 40°C) не происходит существенного увеличения выхода целевого продукта (1). Уменьшение продолжительности реакции (например, 3 ч) приводит к снижению выхода 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена формулы (1).

Существенные отличия предлагаемого способа:

1. Способ позволяет синтезировать соединение - 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ен формулы (1)

2. Предлагаемый способ базируется на использовании в качестве исходных реагентов трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена и м-хлорнадбензойной кислоты. В известных способах:

- соединение (2) получают с использованием пентацикло[8.4.0.0^{3,7}.0^{4,14}.0^{6,11}]тетрадека-

8,12-диена и м-хлорнадбензойной кислоты.

- соединение (3) получают с использованием 7-бутил(фенил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триена и м-хлорнадбензойной кислоты.

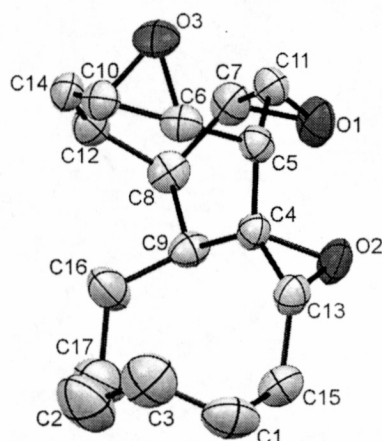
Предлагаемый способ обладает следующими преимуществами:

1. Способ позволяет получать с выходом 80% индивидуальный 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ен формулы (1), синтез которого в литературе не описан.

Способ поясняется следующими примерами:

ПРИМЕР 1. В стеклянный реактор при перемешивании загружали 0.55 г (2 ммоль) трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена и 30 мл дихлорметана. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1.73 г (10 ммоль) м-хлорнадбензойной кислоты. Реакционную массу перемешивали 3 ч при 0°C и 12 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 0.4 г (10 ммоль) гидрокарбоната натрия и перемешивали 1 ч при 0°C. Реакционную смесь промывали 1 М раствором гидроксида натрия (30 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (2×10 мл). Получали 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ен (1) с выходом 80%. Бесцветные пластинчатые кристаллы. T_{пл.}=187-188°C

Структура 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена (1) в кристалле:



Спектральные характеристики 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена (1):

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.) 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена (1): 1.31-1.88 (м, 11H, C(4-9)H₂); 2.22-2.29 (м, 1H, C(10)H); 2.31-2.37 (м, 1H, C(4)H₂); 2.66 (т, 1H, C(1)H, J=5 Гц); 2.73 (дд, 1H, C(3)H, J=10.4 Гц, J=3.3 Гц); 3.11 (т, 1H, C(17)H, J=3.9 Гц); 3.14 (т, 1H, C(16)H, J=4.1 Гц); 3.23 (т, 1H, C(14)H, J=4.4 Гц); 3.30-3.39 (м, 2H, C(11,15)H); 6.02 (дд, 1H, C(12)H, J=12 Гц, J=8,9 Гц); 6.15 (дд, 1H, C(13)H, J=12.1 Гц, J=4.8 Гц).

Спектр ЯМР, ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.) 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена (1): 23.90 (C(5)); 24.60 (C(7)); 26.23 (C(8)); 27.48 (C(8)); 28.39 (C(9)); 30.57 (C(4)); 37.99 (C(10)); 39.42 (C(11)); 45.50 (C(1)); 49.91 (C(16)); 52.51 (C(14)); 54.04 (C(17)); 55.15 (C(15)); 61.56 (C(2)); 62.95 (C(3)); 128.41 (C(13)); 135.27

(C(12)).

Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Синтез 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена (1)

№ п/п	Мольное соотношение C ₁₇ H ₂₂ : m-CPBA, ммоль	Температура, °C	Время реакции, ч	Выход (1), %
1	2:10	0-25	15	80
2	2:20	0-25	15	80
3	2:10	0-40	15	82
4	2:10	0-40	7	68
5	2:10	0-25	7	59
6	2:10	0-25	23	82
7	2:10	0-25	3	36

ПРИМЕР 2.

Оценка противоопухолевой активности эпоксида общей формулы (1) осуществлена методом проточной цитофлуориметрии, по отношению к трем клеточным линиям: Jurkat, K562 и U937.

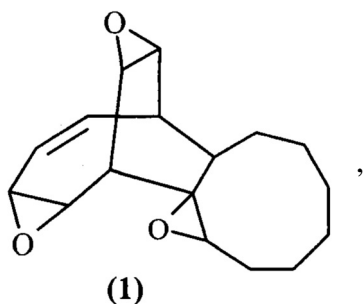
Установлено, что цитотоксическая активность имеет выраженный дозозависимый характер. В целом, значение ингибирующей концентрации CC₅₀ для эпоксида 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена, полученное в результате экспозиции исследуемых соединений на упомянутых выше клеточных линиях с последующим окрашиванием клеток красителем 7AAD варьируется в зависимости от клеточной культуры в интервале 0,365-0,472 мкМ. Соединение 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ен наиболее активно в отношении клеточной линии Jurkat (CC₅₀=0,365 мкМ), и наименее активно в отношении линии K562 (CC₅₀=0,472 мкМ), при этом эпоксид на всех исследуемых опухолевых клеточных линиях проявляет более высокую цитотоксическую активность по сравнению с этопозидом (Таблица 2).

Таблица 2. Противоопухолевая активность 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена (1), изученная на культурах опухолевых клеток, (CC₅₀, мкМ)

3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0 ^{2,4} .0 ^{2,11} .0 ^{15,17} .0 ^{18,20}]икос-13-ен (1)	0.365±0.031	0.472±0.024	0.398±0.018
Этопозид	0.517±0.028	0.487±0.019	0.491±0.024

(57) Формула изобретения

1. Способ получения 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ена формулы (1):



отличающийся тем, что трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраен (C₁₇H₂₂) взаимодействует с м-хлорнадбензойной кислотой (m-CPBA) при мольном соотношении C₁₇H₂₂:m-CPBA=2:(10-20) при 0-40°C в дихлорметане в течение 3-23 ч.

2. Соединение 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0^{2,4}.0^{2,11}.0^{15,17}.0^{18,20}]икос-13-ен, проявляющее противоопухолевую активность.