



(51) МПК
C07C 13/271 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 13/271 (2020.08); A61K 31/045 (2020.08); A61K 31/047 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2019122540, 15.07.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 15.07.2019

Дата регистрации:
 05.11.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 15.07.2019

(45) Опубликовано: 05.11.2020 Бюл. № 31

Адрес для переписки:

450075, Рес. 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)

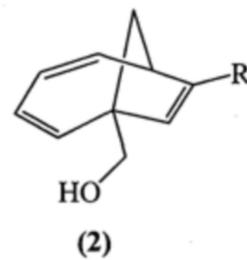
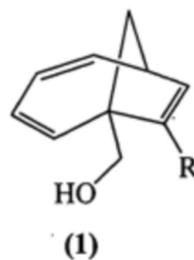
(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: US 3265749 A1, 09.08.1966. RU
 2013149721 A, 20.05.2015. M. Achard et al.: Org.
 Lett., 2005. vol. 7, no. 12, P.2354-2355. V. A.
 D'yakonov et al.: Eur. J. Org. Chem., 2015. vol.
 20, P. 4464-4465.

(54) СПОСОБ СОВМЕСТНОГО ПОЛУЧЕНИЯ 1-ГИДРОКСИМЕТИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ БИЦИКЛО[4.2.1]НОНА-2,4,7-ТРИЕНОВ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу совместного получения 1-гидроксиметил-замещенных бицикло [4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1) и (2), где $R=Bu$, $(CH_2)_3OH$, $(CH_2)_4OH$, который заключается в том, что в качестве производного 1,3,5-циклогептатриена используют 1,3,5-циклогептатриенилметанол, в качестве катализатора $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$, реакцию 1,3,5-циклогептатриенилметанола (ЦГТ) с терминальными алкинами общей формулы $\equiv R$ (где R – указанные выше) проводят при мольном соотношении алкин : ЦГТ : $Co(acac)_2(dppe) : Zn : ZnI_2 = (1-1.5):1:(0.05-0.15):(0.15-0.45):(0.1-0.3)$, в ампуле при 20-80°C, в 2,2,2-

трифторэтаноле, в течение 20-48 ч. Технический результат – получены новые соединения, которые могут найти применение в медицине в качестве биологически активных веществ, обладающих противоопухолевой активностью. 3 н.п. ф-лы, 2 табл., 9 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 13/271 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07C 13/271 (2020.08); A61K 31/045 (2020.08); A61K 31/047 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08)(21)(22) Application: **2019122540, 15.07.2019**(24) Effective date for property rights:
15.07.2019Registration date:
05.11.2020

Priority:

(22) Date of filing: **15.07.2019**(45) Date of publication: **05.11.2020 Bull. № 31**

Mail address:

**450075, Res. 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)**

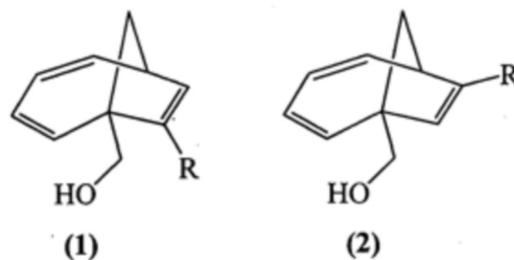
(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE NAUCHNOE
UCHREZHDENIE UFIMSKIY FEDERALNYI
ISSLEDOVATELSKIY TSENTR ROSSIJSKOY
AKADEMII NAUK (RU)**(54) **METHOD FOR COMBINED PRODUCTION OF 1-HYDROXYMETHYL-SUBSTITUTED BICYCLO[4.2.1]NONA-2,4,7-TRIENES EXHIBITING ANTINEOPLASTIC ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

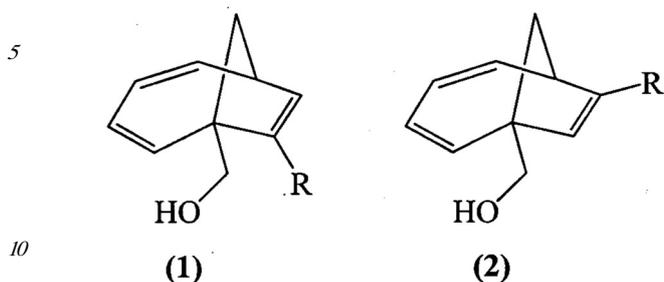
SUBSTANCE: invention relates to a method for combined production of 1-hydroxymethyl-substituted bicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes of general formula (1) and (2), where R=Bu, (CH₂)₃OH, (CH₂)₄OH, which consists in fact that 1,3,5-cycloheptatriene derivative used is 1,3,5-cycloheptatrienyl methanol, as a catalyst Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂, reaction of 1,3,5-cycloheptatrienylmethanol (CGT) with terminal alkynes of general formula $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ (where R is specified above) is carried out at molar ratio alkyne: CGT: Co(acac)₂(dppe) : Zn : ZnI₂ = (1–1.5):1:(0.05–0.15): (0.15–0.45):(0.1–0.3), in ampoule at 20–80 °C, in 2,2,2-trifluoroethanol, for 20–48 hours.



EFFECT: technical result is obtaining novel compounds which can be used in medicine as biologically active substances possessing antitumour activity.

3 cl, 2 tbl, 9 ex

Предлагаемое изобретение относится к области органической химии, конкретно, к способу совместного получения 1-гидроксиметил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов формулы (1) и (2):



R = Bu, (CH₂)₃OH, (CH₂)₄OH

Указанные соединения относятся к классу функционально-замещенных бицикло[4.2.1]нонатиенов, которые могут найти применение в качестве 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). В свою очередь, бицикло[4.2.1]нонановый остов является ключевым структурным элементом важных терпеноидов и их метаболитов, таких как производные медитерранеолов А и В, лонгифолана, секо-лонгифолиндиола, обладающих выраженной противоопухолевой активностью (C. Francisco, B. Banaigs, R. Valls, L. Codomier. Tetrahedron Lett., 1985, 26(22), 2629; S.N. Suryawanshi, U.R. Nayak. Tetrahedron Lett., 1977, 18(30), 2619; C. Francisco, B. Banaigs, J. Teste, A. Cave. J. Org. Chem., 1986, 51 (7), 1115).

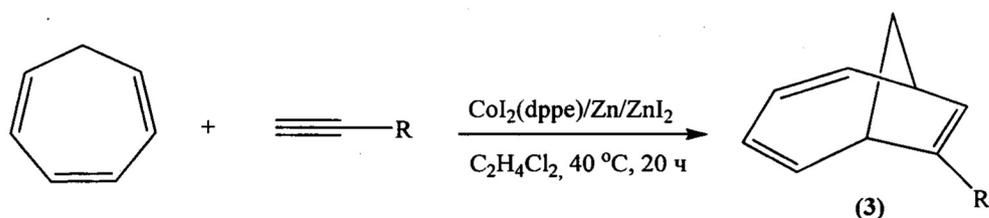
15

20

Известен способ [Achard M., Tenaglia A., Buono G. First cobalt(I)-catalyzed [6+2] cycloadditions of cycloheptatriene with alkynes // Organic Lett., 2005, V. 7, №12, 2353] получения бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (3) реакцией [6л+2л]-циклоприсоединения терминальных алкинов к 1,3,5-циклогептатриену в присутствии каталитической системы CoI₂(dppf)/Zn/ZnI₂ при температуре 40°C в 1,2-дихлорэтане за 20 часов по схеме:

25

30



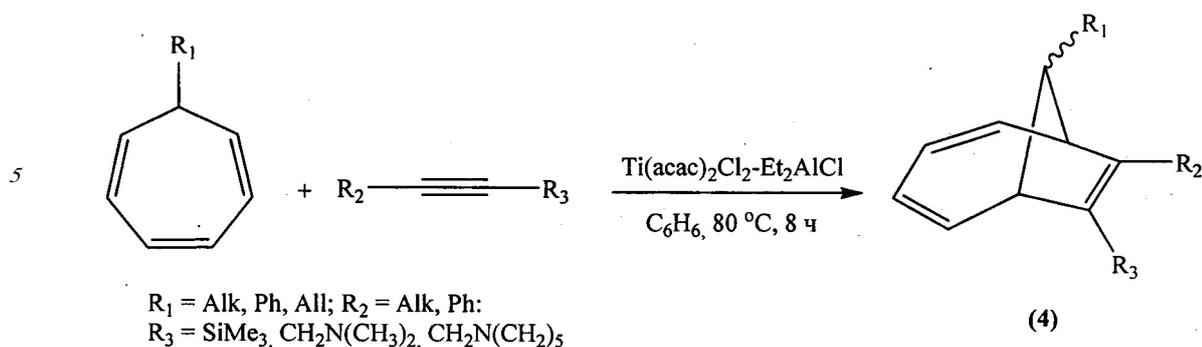
R₁ = Bu, Ph, SiMe₃, CH₂SO₂Ph, CH₂CH(CO₂Me)₂, CH₂C(Me)₂CH₂Ac, CO₂Me, CH(OEt)₂, (CH₂)₂OH, (CH₂)₂OAc, (CH₂)₃CN, (CH₂)₄N(CO)₂C₆H₄

Известным способом не могут быть получены 1-гидроксиметил-замещенные бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены формулы (1) и (2).

Известен способ [V.A. D'yakonov, G.N. Kadikova, D.L. Kolokoltsev, I.R. Ramazanov, U.M. Dzhemilev. Titanium-Catalyzed [6л+2л]-Cycloaddition of Alkynes and Allenes to 7-Substituted 1,3,5-Cycloheptatrienes // Eur. J. Org. Chem., 2015, 4464] получения замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (4) реакцией [6л+2л]-циклоприсоединения Si-, N-содержащих алкинов к 7-алкил(аллил, фенил)-1,3,5-циклогептатриенам в присутствии каталитической системы Ti(acac)₂Cl₂-Et₂AlCl при температуре 80°C в бензоле за 8 часов по схеме:

40

45



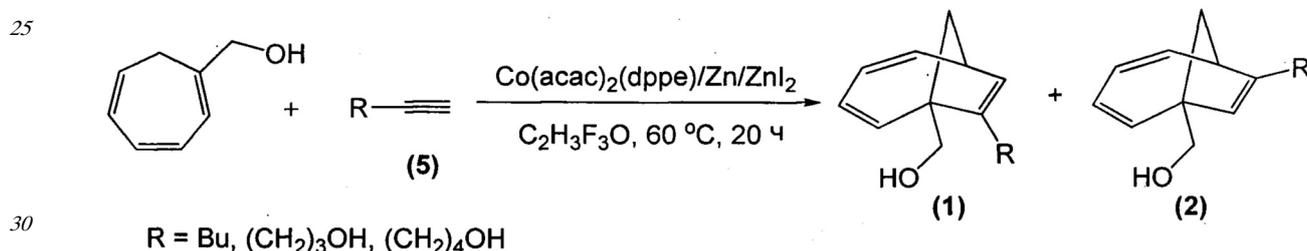
Известным способом не могут быть получены 1-гидроксиметил-замещенные бицикло [4.2.1]нона-2,4,7-триены (1) и (2).

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

15 Предлагается новый способ синтеза 1-гидроксиметил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов формулы (1) и (2).

20 Сущность способа заключается во взаимодействии терминальных алкинов общей формулы (5) с 1,3,5-циклогептатриенилметанолом (ЦГТ) в присутствии каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$, при мольном соотношении алкин : ЦГТ : $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$: Zn : $\text{ZnI}_2 = (1-1.5):1:(0.05-0.15):(0.15-0.45):(0.1-0.3)$, предпочтительно 1:1:0.1:0.3:0.2. Реакцию проводят в ампуле при 20-80°C. Время реакции 20-48 ч, выход целевого продукта 40-85%. В качестве растворителя необходимо использовать 2,2,2-трифторэтанол.

Реакция протекает по схеме:



35 Целевые продукты (1) и (2) образуются только лишь с участием терминальных алкинов, 1,3,5-циклогептатриенилметанола 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) и (2) не образуются.

40 Проведение реакции в присутствии катализатора $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$ больше 0.1 ммоль на 1 ммоль 1,3,5-циклогептатриенилметанола не приводит к существенному увеличению выхода целевых продуктов (1) и (2). Использование в реакции катализатора $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$ менее 0.1 ммоль на 1 ммоль 1,3,5-циклогептатриенилметанола снижает выход аддуктов (1) и (2), 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

1,3,5-циклогептатриенилметанола и терминальных алкинов в присутствии каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$. В известных способах:

1. аддукт (3) получен с использованием 1,3,5-циклогептатриена и терминальных алкинов в присутствии $\text{CoI}_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$;

2. аддукт (4) получен при использовании в качестве исходных соединений Si-, N-содержащих алкинов к 7-алкил(аллил,фенил)-1,3,5-циклогептатриенам под действием каталитической системы $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$.

Предлагаемый способ обладает следующими преимуществами:

1. Способ позволяет получать с высокими выходами 1-гидроксиметил-замещенные бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены (1) и (2), 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 перемешивалась при комнатной температуре 2 минуты. Затем были добавлены 0.122 г (1 ммоль) 1,3,5-циклогептатриенилметанола, 0.082 г (1 ммоль) гексина-1, 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 (100% петролейный эфир). Получали (8-бутилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-1-ил)метанол (1): и (7-бутилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-1-ил)метанол (2) с общим выходом 82%.

Спектральные характеристики (8-бутилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-1-ил)метанола (1):

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 6.24 (дд, $J=10.9$ Гц, $J=7.4$ Гц, 1H), 5.86-5.92 (м, 1H), 5.77-5.86 (м, 2H), 5.11 (с, 1H), 3.88 (д, $J=10.7$ Гц, 1H), 3.82 (д, $J=10.6$ Гц, 1H), 3.02 (тд, $J=7.2$ Гц, $J=2.2$ Гц, 1H), 1.89-2.21 (м, 3H), 1.20-1.52 (м, 5H), 0.84-0.98 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 140.44, 140.20, 139.78, 124.36, 123.06, 119.81, 66.89, 55.71, 41.13, 33.61, 31.11, 26.00, 22.50, 13.96.

Спектральные характеристики (7-бутилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-1-ил)метанола (2):

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 6.14-6.20 (м, 1H), 5.97 (д, $J=11.6$ Гц, 1H), 5.86-5.92 (м, 1H), 5.77-5.86 (м, 1H), 4.89 (с, 1H), 3.57-3.74 (м, 2H), 3.23 (т, $J=7.1$ Гц, 1H), 1.89-2.21 (м, 3H), 1.20-1.52 (м, 5H), 0.84-0.98 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 141.91, 140.27, 139.48, 124.11, 123.31, 120.08, 68.66, 54.16, 46.29, 33.68, 29.96, 27.98, 22.50, 13.96.

Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Синтез 1-гидроксиметил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1) и (2)

№ п/п	алкин	R	Мольное соотношение алкин : ЦГТ : Co(acac) ₂ (dppf) : Zn : ZnI ₂ , ммоль	Температура, °C	Время реакции, ч	Общий выход (1) и (2), %
1	Гексин-1	Bu	1:1:0.1:0.3:0.2	60	20	82
2	Гексин-1	Bu	1:1:0.1:0.3:0.2	80	20	85
3	Гексин-1	Bu	1:1:0.1:0.3:0.2	40	20	71
4	Гексин-1	Bu	1:1:0.1:0.3:0.2	20	48	49
5	Гексин-1	Bu	1.5:1:0.1:0.3:0.2	60	20	84
6	Гексин-1	Bu	1:1:0.15:0.45:0.3	60	20	85
7	Гексин-1	Bu	1:1:0.05:0.15:0.1	60	20	40
8	4-пентин-1-ол	(CH ₂) ₃ OH	1:1:0.1:0.3:0.2	60	20	75
9	5-гексин-1-ол	(CH ₂) ₄ OH	1:1:0.1:0.3:0.2	60	20	79

ПРИМЕР 2. Оценка противоопухолевой активности заявленных соединений общей формулы (1) и (2) осуществлена методом проточной цитофлуориметрии, по отношению к четырем клеточным линиям: Jurkat, K562, U937 и HL60.

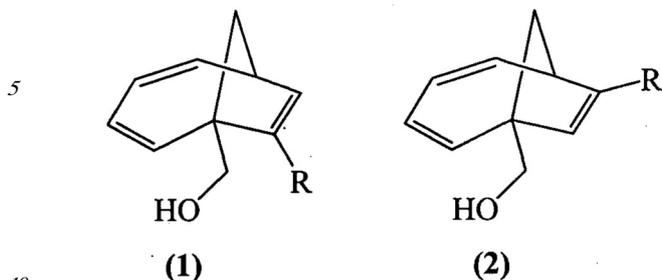
Таблица 2. Противоопухолевая активность 1-гидроксиметил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1) и (2), изученная на культурах опухолевых клеток (Jurkat, K562, HL60, U937), (CC₅₀, (μM/L))

Соединение	Jurkat	K562	U937	HL60
3-[6-(Гидроксиметил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил]-1-пропанол (1) / 3-[1-(Гидроксиметил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил]-1-пропанол (2) (R = (CH ₂) ₃ OH)	757.34±6.24	>1000	617.37±5.39	594.24±4.17
4-[6-(Гидроксиметил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил]-1-бутанол (1) / 4-[1-(Гидроксиметил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил]-1-бутанол (2) (R = (CH ₂) ₄ OH)	342.98±4.78	441.41±4.96	321.16±4.57	287.19±4.51

Значения ингибирующей концентрации CC₅₀, полученные в результате экспозиции исследуемых соединений (1) и (2) на упомянутых выше клеточных линиях с последующим окрашиванием клеток красителем 7AAD варьируются в зависимости от клеточной культуры в интервале 287.19±4.51-757.34±6.24 μM/L.

(57) Формула изобретения

1. 1-гидроксиметил-замещенные бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены общей формулы (1) и (2):



R = Bu, (CH₂)₃OH, (CH₂)₄OH

2. Способ совместного получения 1-гидроксиметил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1) и (2) по п.1:

15 каталитическим взаимодействием производных 1,3,5-циклогептатриена с терминальными алкинами, отличающийся тем, что в качестве производного 1,3,5-циклогептатриена используют 1,3,5-циклогептатриенилметанол, в качестве катализатора Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂, реакцию 1,3,5-циклогептатриенилметанола (ЦГТ) с

20 терминальными алкинами общей формулы $\equiv\text{—R}$ (где R = Bu, (CH₂)₃OH, (CH₂)₄OH) проводят при мольном соотношении алкин : ЦГТ : Co(acac)₂(dppe) : Zn : ZnI₂ = (1-1.5): 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.

25 3. Применение 1-гидроксиметил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (1) и (2) по п.1 в качестве средств с противоопухолевой активностью.

30

35

40

45