

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ. XVII¹. 1-[(3-БРОМАДАМАНТАН-1-ИЛ)]-3-*R*-МОЧЕВИНЫ И СИММЕТРИЧНЫЕ ДИМОЧЕВИНЫ

© 2024 г. Б. П. Гладких^а, В. С. Дьяченко^а, Д. В. Данилов^а, А. К. Матюхина^б,
В. В. Бурмистров^а, Г. М. Бутов^{а, в, *}

^а ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ,
Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28

^б ФГБУН Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН,
Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 31

^в ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ,
Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42а

*e-mail: butov@post.volpi.ru

Поступила в редакцию 14.06.2022 г.

После доработки 25.06.2022 г.

Принята к публикации 26.06.2022 г.

Реакцией (3-бромадамантан-1-ил)изоцианата с алифатическими диаминами, фторсодержащими анилинами и *транс*-4-амино(циклогексилокси)бензойной кислотой синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины и димочевины с выходами 36–85%. Гидролизом (3-бромадамантан-1-ил)изоцианата в присутствии каталитических количеств DBU была получена симметричная 1,3-бис(3-бромадамантан-1-ил)мочевина с выходом 60%. Полученные 1,3-дизамещенные мочевины и димочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека hsEH.

Ключевые слова: адамантан, изоцианат, бром, бромадамантан, растворимая эпоксидгидролаза, hsEH

DOI: 10.31857/S0514749224010028, EDN: ENSEPE

ВВЕДЕНИЕ

1,3-Дизамещенные мочевины, содержащие адамантильный радикал, проявляют широкий спектр биологической активности. Соединения, содержащие в узловых положениях адамантана атомы галогенов, могут иметь не только повышенную метаболическую и термическую устойчивость, но и проявлять активность разных видов. Так, например, 3-бромадамантильный фрагмент стал привилегированной структурой для получения ингибиторов М2 протонных каналов [2] как потен-

циальных противовирусных средств, обладающих выраженной активностью в отношении вирусов гриппа типа H3N2 и H1N1 (рис. 1, а). Соединение (рис. 1, б), содержащее 3-бромадамантильный фрагмент, проявило высокую антагонистическую активность в отношении рецептора P2X₇R [3] и может являться потенциальным средством не только для лечения воспалительных процессов, но и для профилактики нейродегенеративных заболеваний.

Исследования в области дофаминергических нейронов, их гибели и повреждений, свидетель-

¹ Сообщение XIV см. [1]

ствуют о необходимости разработки новых лекарственных препаратов, применяющихся для терапии болезни Паркинсона. Связывание избыточного количества железа, из-за которого, вполне вероятно, происходит гибель нейронов в головном мозге, за счет соединений, способных образовывать конъюгаты, может стать ключом к лечению этого опасного заболевания. Соединение (рис. 1, в), содержащее 3-бромадамантильный радикал, снижает окислительный стресс при болезни Паркинсона [4].

1,3-Дизамещенные мочевины, содержащие адамантильный радикал, проявляют ингибирующую активность в отношении растворимой эпоксидгидролазы человека (hsEH) [5]. Ингибирование данного фермента (sEH) имеет терапевтический эффект при лечении ряда социально значимых заболеваний сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, а также в профилактике сахарного диабета [6–8]. Однако стоит отметить, что наличие атомов галогенов в узловых положениях адамантана, по-видимому, может не только усилить ингибирование hsEH, но и привести к появлению новых видов активности.

Ранее нами установлено, что 1,3-бис(3-хлорадамантан-1-ил)мочевина и (4-(3-((3-хлорадамантан-1-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойная кислота являются более активными ингибиторами hsEH, чем их аналоги, не содержащие атома хлора в узловом положении адамантана [9]. Данные соединения имеют также более высокую водорастворимость.

Наличие атомов галогенов в молекуле адамантана может повлиять и на метаболическую устойчивость синтезированных соединений, так как не позволяет семействам ферментов цитохромов P450 гидроксилировать узловые положения адамантильного радикала.

В связи с этим представляют интерес синтез и исследование биологической активности 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих фрагмент адамантана с атомом брома в узловом положении, а также выявление влияния природы атома галогена (F, Cl, Br) на физико-химические свойства родственных соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3-Бромадамантилизоцианат (**2**) получали *one pot* методом действием на 3-бромадамантилкарбоновую кислоту (**1**) эквимольным количеством дифенилфосфорилида (ДФФА) и триэтиламина в среде толуола (схема 1).

Реакционную смесь выдерживали 2 ч при температуре кипения растворителя. Тoluол упаривали, а продукт (**2**) извлекали из реакционной массы экстракцией безводным диэтиловым эфиром. Выход составил 87%.

В литературе представлены данные [10] о получении 3-бромадамантилизоцианата (**2**) из 3-бромадамантилкарбоновой кислоты (**1**) в результате взаимодействия с тионилхлоридом и последующей обработкой азидом натрия при температуре кипения растворителя с выходом 78%.

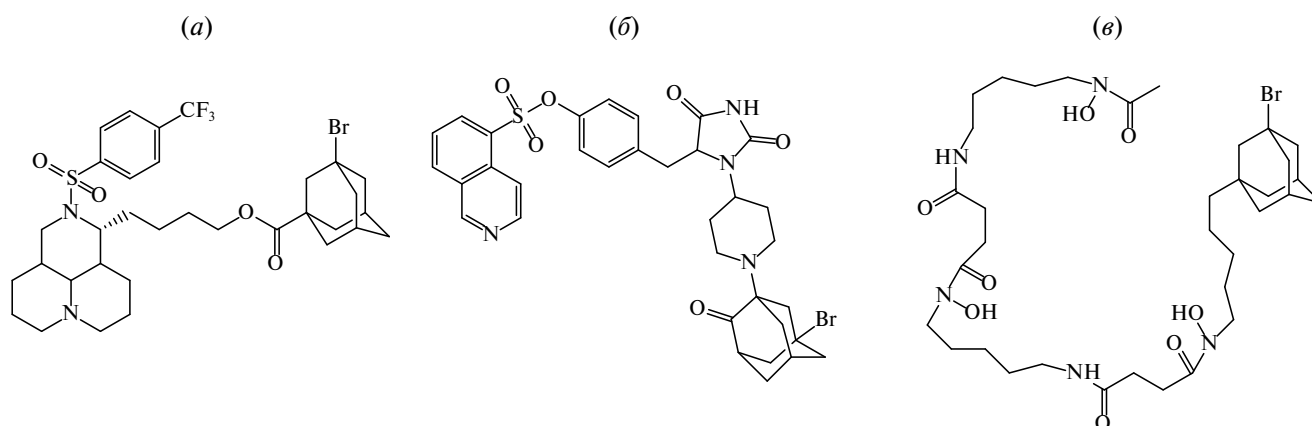


Рис. 1. Соединения, содержащие 3-бромадамантильный фрагмент, обладающие биологической активностью

Преимуществом предложенного нами метода синтеза 3-бромадамантилизоцианата (**2**) является его одностадийность, возможность избежать использования высокотоксичного азидата натрия и образования нестабильного ацилазида.

Для синтеза 1,3-дизамещенных димочевин **4a–i** из изоцианата (**2**) были выбраны алифатические диамины **3a–i**, а также *транс*-4-амино(циклогексилокси)бензойная кислота **3j**, структура которой обеспечивает повышенную ингибирующую активность мочевины в отношении hсЕН [11, 12]. Также по разработанной нами ранее методике была получена симметричная 1,3-дизамещенная мочевина **4k** гидролизом (3-бромадамантан-1-ил)

изоцианата (**2**) в присутствии 1,8-дизабицикло[5.4.0]-ундец-7-ена (DBU) (схема 2) [13].

Синтез дизамещенных димочевин **4a–i** и мочевины **4j** осуществляли в среде безводного диэтилового эфира в течение 12 ч при комнатной температуре в присутствии эквимолярного количества триэтиламина. Симметричную 1,3-дизамещенную мочевины **4k** получали в среде влажного ТГФ в течение 6 ч при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств DBU. После перемешивания эфир упаривали. К остатку прибавляли 0.1 н. HCl и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме.

Схема 1

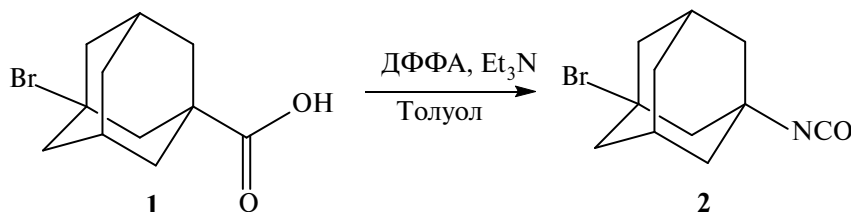
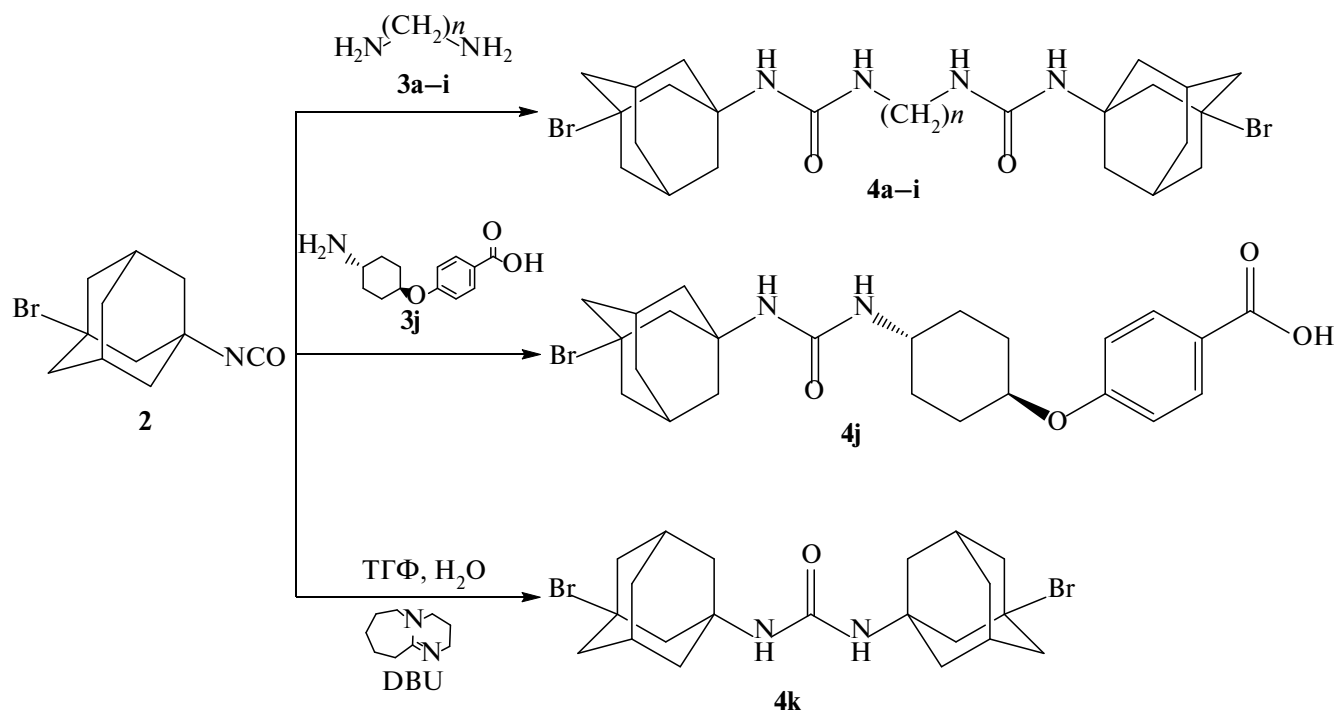


Схема 2



$n = 2$ (**4a**, 46%); $n = 3$ (**4b**, 39%); $n = 4$ (**4c**, 36%); $n = 5$ (**4d**, 38%); $n = 6$ (**4e**, 45%); $n = 7$ (**4f**, 50%);
 $n = 8$ (**4g**, 53%); $n = 9$ (**4h**, 52%); $n = 10$ (**4i**, 60%); $n = 0$, **4j**, 54%; $n = 0$, **4k**, 60%.

На основе (3-бромадамантан-1-ил)изоцианата (**2**) были впервые получены мочевины, содержащие в качестве липофильной группы 3-бромадамантильный фрагмент, а в качестве вторичного фармакофора — фторфенилзамещенные фрагменты. Для этого изоцианат **2** был вовлечен в реакцию с фторсодержащими анили-

нами **3l–q** (схема 3) с образованием 1,3-дизамещенных мочевин **4l–q**.

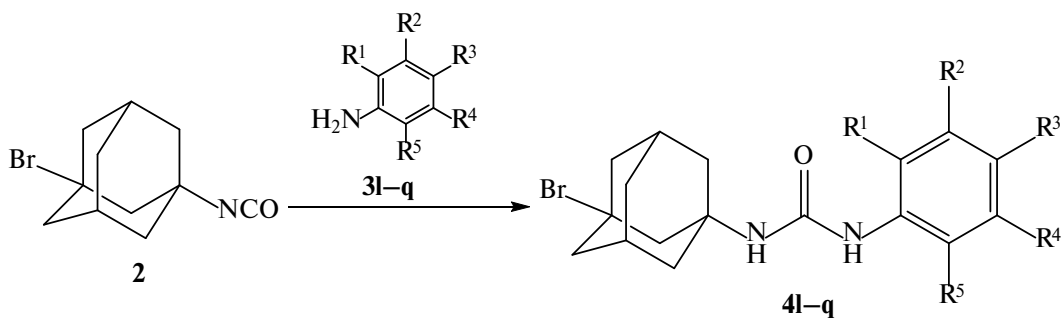
Физико-химические свойства синтезированных соединений представлены в табл. 1.

1,3-Дизамещенные мочевины **4l–q** выделяли добавлением 0.1 н. HCl при перемешивании в те-

Таблица 1. Физико-химические характеристики синтезированных соединений **4a–q**

Индекс/ <i>n</i>		Mr	Т.пл., °C	log <i>P</i>
4a	2	570	199	5.51
4b	3	584	166	5.79
4c	4	598	182	6.06
4d	5	614	140	6.56
4e	6	628	167	7.07
4f	7	642	110	7.57
4g	8	656	150	8.07
4h	9	670	125	8.46
4i	10	684	158	8.74
4j		491	200	5.42
4k		486	218	6.08
4l		367	150	4.73
4m		367	135	4.75
4n		367	175	4.78
4o		385	165	4.87
4p		385	165	4.84
4q		385	146	4.87

Схема 3



$\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{F}$ (**4l**, 85%); $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{F}$ (**4m**, 54%); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{F}$ (**4n**, 85%); $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{F}$ (**4o**, 77%); $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{R}^5 = \text{F}$ (**4p**, 46%); $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{F}$ (**4q**, 81%).

чение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме.

Строение симметричной 1,3-бис(3-бромадамантан-1-ил)мочевины **4k** подтверждали методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 2).

Соединение **4k** кристаллизуется в орторомбической сингонии (группа $Pna2_1$). В элементарной ячейке присутствуют 3 независимых молекулы 1,3-бис(3-бромадамантан-1-ил)мочевины. Из невалентных взаимодействий можно выделить водородные связи между атомами кислорода и азота ($H1\cdots O2$ 2.034 Å, $N1\cdots O2$ 2.848 Å, 153.358°; $H2\cdots O2$ 2.152 Å, $N2\cdots O2$ 2.941 Å, 148.897°; $H3\cdots O32.145$ Å, $N3\cdots O32.955$ Å, 152.832°; $H4\cdots O32.090$ Å, $N4\cdots O32.889$ Å, 150.674°; $H5\cdots O1$ 2.180 Å, $N5\cdots O2$ 2.931 Å, 142.978°; $H6\cdots O1$ 2.118 Å, $N6\cdots O2$ 2.891 Å, 146.191°). В кристалле молекулы образуют Н-связанные цепи, экранированные друг от друга фрагментами бромадамантана (табл. 2).

В спектрах ЯМР 1H соединений **4a–i** химический сдвиг протонов 1NH находится в области 5.68–5.80 м.д. и, по сравнению со спектрами аналогичных мочевины, содержащих в узловом положении адамантана атом фтора ($\delta = 7.55–7.75$ м.д.), располагается в более сильном поле [14]. Это связано с меньшим акцепторным эффектом атома брома, по сравнению с атомом фтора.

В спектре ЯМР 1H соединения **4j** присутствует 2 характерных сигнала протонов NH мочевиной группы. Сигнал 7.85 м.д. соответствуют протону 3NH -группы, связанной с *транс*-4-амино(ци-

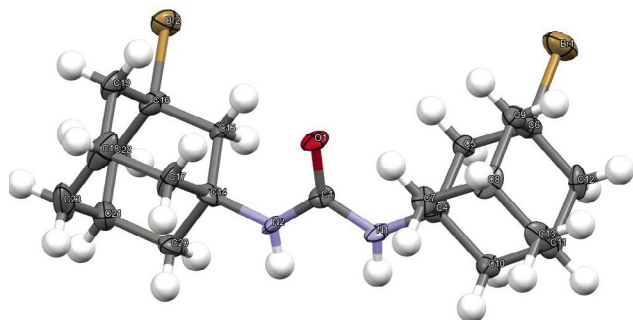


Рис. 2. Диаграмма ORTEP, показывающая эллипсоиды анизотропного смещения неводородных атомов с вероятностью 50% для соединения **4k** согласно данным РСА монокристалла, собранного при 100 К

клогексилокси) бензойной кислотой, связанной с адамантильным фрагментом, а сигнал 5.78 м.д. — протону 1NH -группы, связанной с адамантильным фрагментом, связанной с *транс*-4-амино(циклогексилокси) бензойной кислотой. По сравнению с аналогичной мочевиной, содержащей фтора-

Таблица 2. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры соединения **4k**

Брутто-формула	$C_{21}H_{30}Br_2N_2O$
Молекулярная масса	486.29
Температура, К	100
Кристаллическая система	Орторомбическая
Space group	$Pna2_1$
a , Å	27.2921(15)
b , Å	21.1981(18)
c , Å	11.1306(11)
α, β, γ , °	90
V , Å ³	6439.5(9)
Z	4
Плотность, мг·м ⁻³	1.505
μ , мм ⁻¹	3.789
$F(000)$	2976
Размер кристалла, мм	0.03 × 0.01 × 0.01
Излучение MoK α (λ , Å)	0.71073
$\theta_{min}/\theta_{max}$, °	1.49/26.44
Количество измеренных отражений	56399
Количество независимых отражений	12821
Количество отражений с $I > 2\sigma(I)$	7127
Количество уточняемых параметров	704
R_{int}	0.1738
GooF	1.026
Flack	0.040(14)
$R_1/wR_2([I > 2\sigma(I)])$	0.0895/0.1557
R_1/wR_2 (all data)	0.1663/0.1851
Остаточная электронная плотность (min/max) (e Å ⁻³)	−0.743/0.906

Crystallographic Data Centre (CIF files CCDC no. 2162241; deposit@ccdc.cam.ac.uk or http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

дамантильный фрагмент [14], сигнал протона ^3NH -группы соединения **4j** сместился в более сильное поле с 8.36 м.д. до 7.85 м.д., а сигнал протона ^1NH -группы находится практически в той же области (7.71 м.д. для фторированного аналога). В спектре ЯМР ^1H соединения **4k** присутствует один характерный сигнал протонов $^{1,3}\text{NH}$ мочевиной группы — 5.65 м.д.

Рассчитанный коэффициент липофильности $\log P$ для всех синтезированных 1,3-дизамещенных мочеви **4a–q** находится в пределах 4.73–8.74. Аналогичные соединения, полученные на основе (3-фторадамантан-1-ил)изоцианата (4.29–8.19) [14], имеют меньшие значения коэффициента $\log P$.

Температура плавления мочеви **4a–i** находится в пределах 110–199°C, причем при увеличении метиленового мостика n между уреидными группами, температура плавления снижается. Исключением является димочевина **4f** ($n = 7$) с температурой плавления 110°C. Замена атома фтора на атом брома в адамантильном радикале приводит к уменьшению температуры плавления полученных димочевин примерно на ~40°C.

Температура плавления соединения **4j** составляет порядка 200°C, что ниже температуры плавления аналогичной мочевины, содержащей

фторадамантильный фрагмент [14], приблизительно на ~20°C, и ниже температуры плавления мочевины, содержащей хлорадамантильный фрагмент, на ~40°C [9]. Синтезированное соединение в этом ряду с самой высокой температурой плавления — это симметричная мочевина **6k** (218°C).

На рис. 3 представлена зависимость температуры плавления галогенсодержащих димочевин **4a–i** от количества метиленовых групп.

Бромадамантилдимочевины имеют более низкие температуры плавления, чем их аналоги, содержащие в узловом положении адамантана атом фтора. Однако наблюдается и аномальное падение температуры плавления фторадамантильной димочевины, содержащей 5 метиленовых мостиков между уреидными группами (112°C), которая ниже, чем температура плавления бромадамантилдимочевины **4d** (140°C).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные триэтиламин (BioUltra $\geq 99.5\%$, CAS 121-44-8), 1,2-диаминоэтан ($\geq 99\%$, CAS 107-15-3), 1,3-диаминопропан ($\geq 99\%$, CAS 109-76-2), 1,4-диаминобутан (99%, CAS 110-60-1), 1,5-диаминопентан ($\geq 97\%$, CAS 462-94-2), 1,6-диаминогексан (98%, CAS 124-09-4), 1,7-диаминогептан (98%, CAS 646-19-5), 1,8-диаминооктан (98%, CAS 373-44-4),

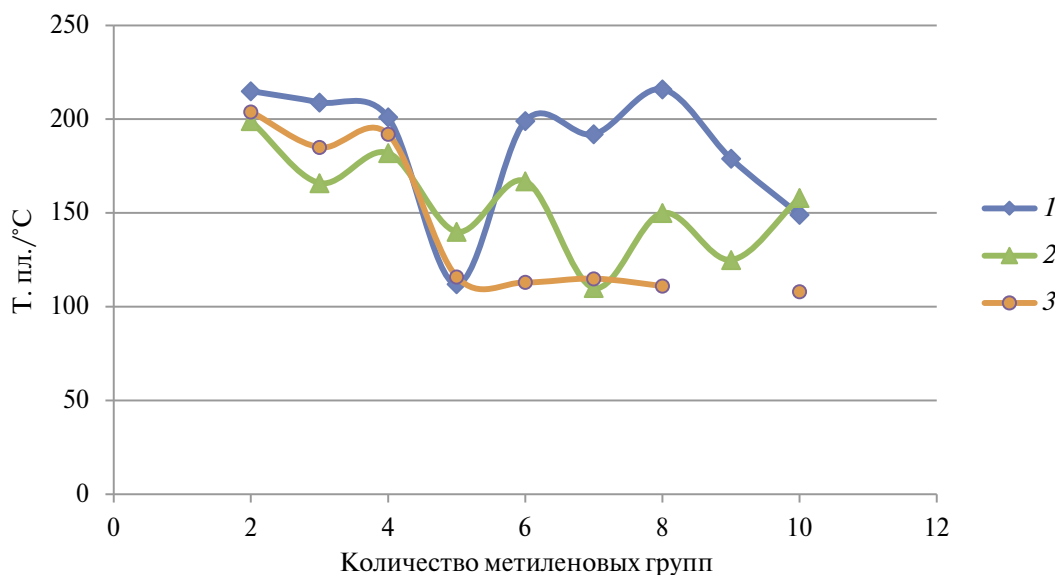


Рис. 3. Зависимость температуры плавления галогенсодержащих димочевин **4a–i** от количества метиленовых групп n : 1 — F-Ad-(димочевины) [14]; 2 — Br-Ad-(димочевины); 3 — Cl-Ad-(димочевины) [9]

1,9-диаминононан (98%, CAS 646-24-2), 1,10-диаминодекан (97%, CAS 646-25-3) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (98%) производства фирмы «Sigma-Aldrich» использовали без очистки. 2-Фторанилин (99%, CAS 348-54-9), 3-фторанилин (98%, CAS 372-19-0), 4-фторанилин (99%, CAS 371-40-4), 2,4-дифторанилин (99%, CAS 367-25-9), 2,6-дифторанилин (98%, CAS 5509-65-9), 3,4-дифторанилин (98%, CAS 3861-11-1-4) производства фирмы AlfaAesar использовали без очистки. 3-Бром-1-адамантилкарбоновая кислота была получена по методике [15].

Коэффициент липофильности ($\log P$) рассчитан с помощью программы Molinspiration (<http://www.molinspiration.com>) © MolinspirationCheminformatics.

Строение полученных соединений подтверждали методами ЯМР ^1H спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии, состав — элементным анализом. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре «Agilent GC7820A/MSD5975» (Agilent Technologies, США) и «Advionexpression» (Advion Inc., США) в режиме fullscan (ESI). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на BrukerAvance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе $\text{DMCO}-d_6$; химические сдвиги ^1H приведены относительно SiMe_4 . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

Экспериментальный набор отражений получен на дифрактометре BrukerAPEXII, оснащенный двухкоординатным CCD детектором, с использованием излучения молибденового анода ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) и графитового монохроматора. Поглощение учтено эмпирически с помощью программы SADABS [15]. Структура была решена при помощи программ SHELXS и SHELXT [16, 17]. Все неводородные атомы локализованы в разностных синтезах электронной плотности и уточнены по F^2_{hkl} в анизотропном приближении при помощи комплексов программ XL и OLEX² [18]. Атомы водорода найдены геометрически и уточнены в изотропном приближении с ограничениями, примененными к длинам связей CH

и NH и эквивалентным параметрам смещения ($U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$; $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{N})$).

(3-Бромадамантан-1-ил)изоцианат (2). К смеси 5.0 г (0.019 моль) 3-бром-1-адамантилкарбоновой кислоты (**1**) и 1.95 г (0.019 моль) триэтиламина в 40 мл безводного толуола прикапывали в течение 30 мин 5.32 г (0.019 моль) ДФФА при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали 2 ч до полного прекращения выделения азота. Тoluол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 4.6 г (93%), бесцветная жидкость, т.пл. $35\text{--}36^\circ\text{C}$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 256 (1%, $[\text{M}]^+$), 215 (1%, $[\text{BrAd}]^+$), 176 (90%, $[\text{AdNCO}]^+$), 137 (80%, $[\text{Ad}]^+$). Найдено, %: C 51.62; H 5.53; N 5.42. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FNO}$. Вычислено, %: C 51.58; H 5.51; N 5.47. M 256.14. Характеристики полученного изоцианата совпадают с приведенными в литературе [10].

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(3-(3-бромадамантан-1-ил)мочевина) (4a). К 200 мг (0.78 ммоль) (3-бромадамантан-1-ил)изоцианата (**2**) в 5 мл диэтилового эфира прибавляли 23 мг (0.39 ммоль) 1,2-диаминоэтана (**3a**). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 5 мл 1 н. HCl смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 101 мг (46%), т.пл. 199°C . Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.09 с (4H, Ad), 1.59 с (4H, Ad), 1.73 с (8H, Ad), 1.97 с (4H, Ad), 2.21 с (8H, Ad), 2.95 с (4H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$), 5.75 уш.с (4H, 4NH). Найдено, %: C 50.39; H 6.36; N 9.74. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 50.36; H 6.34; N 9.79. M 570.12.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис(3-(3-бромадамантан-1-ил)мочевина) (4b). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 29 мг 1,3-диаминопропана (**3b**). Выход 90 мг (39%), т.пл. 166°C . Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 1.39 т (2H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$, J 6.7 Гц), 1.61 д (8H, Ad, J 19.2 Гц), 1.71 д (4H, Ad, J 11.8 Гц), 1.83 д (4H, Ad, J 18.0 Гц), 1.97 д (8H, Ad, J 12.0 Гц), 2.14 с (4H, Ad), 2.93с (4H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$), 5.71с (2H, 2NH—Ad), 5.79 с (2H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$). Найдено, %: C 51.25; H 6.55; N 9.49. $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 51.21; H 6.53; N 9.55. M 584.14

$\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH}$, J 5.9 Гц), 5.68 д (4Н, 4NH, J 11.4 Гц). Найдено, %: С 56.18; Н 7.68; N 8.12. $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.14; Н 7.66; N 8.18. M 684.60.

4-((4-(3-(3-Бромадамантан-1-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойная кислота (4j). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 183 мг *транс*-4-(циклогексил)окси)бензойной кислоты (**3j**). Выход 207 мг (54%), т.пл. 200°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.78 с (4Н, 2 CH_2 циклогекс.), 1.51 д.д. (2Н, Ad, J 25.2, 13.6 Гц), 1.67 д (4Н, Ad, J 11.6 Гц), 1.89–2.08м (4Н, 2 CH_2 циклогекс.), 2.17 д (8Н, Ad, J 21.7 Гц), 3.01–3.12 м (1Н, СН циклогекс.), 5.78 с (1Н, NH-циклогекс.), 6.97–7.10 м (2Н, 2СН, аром.), 7.85 с (1Н, NH-Ad), 7.82–7.92 м (2Н, 2СН, аром.), 12.60 уш.с (1Н, COOH). Найдено, %: С 58.71; Н 6.37; N 5.35. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.66; Н 6.36; N 5.70. M 491.43.

1,3-бис(3-Бромадамантан-1-ил)мочевина (4k). К 200 мг (0.78 ммоль) (3-бромадамантан-1-ил)изоцианата (**2**) в 5 мл влажного ТГФ прибавляли 20 мкл DBU (**3k**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем прибавляли 5 мл 1 н. HCl, смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 114 мг (60%), т.пл. 218°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.49–1.73м (8Н, Ad), 1.96 д (8Н, Ad, J 12.0 Гц), 2.17 д (12Н, Ad, J 20.4 Гц), 5.65 с (2Н, NH). Найдено, %: С 51.89; Н 6.23; N 5.71. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 51.87; Н 6.22; N 5.76. M 486.28.

1-(3-Бромадамантан-1-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина (4l). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 87 мг 2-фторанилина (**3l**). Выход 244 мг (85%), т.пл. 150°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.59–1.66 м (4Н, Ad), 1.79 д (4Н, Ad, J 11.8 Гц), 2.05 д (2Н, Ad, J 11.9 Гц), 2.19 с (2Н, Ad), 2.25 д (2Н, Ad, J 2.9 Гц), 6.66 с (1Н, NH-Ad), 6.91 кв (1Н, Ph, J 7.5, 7.1 Гц), 7.06 т (1Н, Ph, J 7.7 Гц), 7.11–7.22 м (1Н, Ph), 8.06–8.20 м (1Н, NH, 1Н, 6(Н)-Ph). Найдено, %: С 55.63; Н 5.51; N 7.58. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 55.60; Н 5.49; N 7.63. M 367.26 ю

1-(3-Бромадамантан-1-ил)-3-(3-фторфенил)мочевина (4m). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 87 мг 3-фторанилина

(**3m**). Выход 156 мг (54%), т.пл. 135°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.54–1.63 м (4Н, Ad), 1.79 д (4Н, Ad, J 11.8 Гц), 2.02 д (2Н, Ad, J 11.7 Гц), 2.13–2.26м (2Н, Ad), 2.60 с (2Н, Ad), 6.24 с (1Н, NH-Ad), 6.97–7.13 м (2Н, Ph), 7.13–7.35 м (2Н, Ph), 8.26 с (1Н, NH-Ph). Найдено, %: С 55.62; Н 5.51; N 7.59. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 55.60; Н 5.49; N 7.63. M 367.26.

1-(3-Бромадамантан-1-ил)-3-(4-фторфенил)мочевина (4n). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 87 мг 4-фторанилина (**3n**). Выход 243 мг (85%), т.пл. 175°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.57–1.65 м (4Н, Ad), 1.78 д (4Н, Ad, J 11.7 Гц), 2.04 д (2Н, Ad, J 11.9 Гц), 2.15–2.28 м (2Н, Ad), 2.61 с (2Н, Ad), 6.07 с (1Н, NH-Ad), 6.97–7.13 м (2Н, Ph), 7.35 д.д.т (2Н, Ph, J 8.9, 6.2, 3.1 Гц), 8.31 с (1Н, NH-Ph). Найдено, %: С 55.62; Н 5.52; N 7.59. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 55.60; Н 5.49; N 7.63. M 367.26.

1-(3-Бромадамантан-1-ил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевина (4o). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 100 мг 2,4-дифторанилина (**3o**). Выход 230 мг (77%), т.пл. 165°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.62д (2Н, Ad, J 2.9 Гц), 1.78 д (2Н, Ad, J 11.8 Гц), 2.04 д (2Н, Ad, J 11.8 Гц), 2.21 д.д. (8Н, Ad, J 20.4, 3.0 Гц), 6.59 с (1Н, NH-Ad), 6.89–7.04 м (1Н, Ph), 7.23 д.д.д (1Н, Ph, J 11.7, 8.9, 2.9 Гц), 8.00–8.15м (1Н, NH-Ph, 1Н, 6Н-Ph). Найдено, %: С 53.04; Н 4.98; N 7.22. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 53.00; Н 4.97; N 7.27. M 385.25.

1-(3-Бромадамантан-1-ил)-3-(2,6-дифторфенил)мочевина (4p). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 100 мг 2,6-дифторанилина (**3p**). Выход 137 мг (46%), т.пл. 165°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.53–1.73 м (4Н, Ad), 1.78 д (4Н, Ad, J 10.2 Гц), 1.99 д.д. (4Н, Ad, J 20.0, 11.7 Гц), 2.20 д (2Н, Ad, J 17.8 Гц), 6.35 с (1Н, NH-Ad), 7.00–7.31м (3Н, Ph), 7.71 с (1Н, NH-Ph). Найдено, %: С 53.03; Н 4.98; N 7.23. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 53.00; Н 4.97; N 7.27. M 385.25.

1-(3-Бромадамантан-1-ил)-3-(3,4-дифторфенил)мочевина (4q). Получена аналогично соединению **4a** из 200 мг соединения **2** и 100 мг 3,4-дифторанилина (**3q**). Выход 241 мг (81%), т.пл. 146°С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.53–1.72 м (4Н, Ad), 1.79 д (4Н, Ad, J 11.2 Гц), 2.03 д (2Н, Ad, J 11.9 Гц), 2.10–2.32 м (4Н, Ad), 6.24 с (1Н, NH-Ad), 6.89–7.01 м (1Н, Ph), 7.12–7.44 м (1Н, Ph), 7.61 д.д.д (1Н,

Ph, J 13.8, 7.5, 2.6 Гц), 8.66 с (1H, NH–Ph). Найдено, %: C 53.02; H 4.99; N 7.23. $C_{17}H_{19}BrF_2N_2O$. Вычислено, %: C 53.00; H 4.97; N 7.27. M 385.25.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые получена серия 1,3-дизамещенных мочеви́н, содержащих бромзамещенный адаман- тильный фрагмент в качестве липофильной груп- пы. Температура плавления синтезированных соединений находится ниже уровня температуры плавления их аналогов, содержащих атом фтора, на ~40°С. Полученные соединения будут исследо- ваны в качестве ингибиторов растворимой эпок- сидгидролазы человека sEH.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 21-73-20123.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта ин- тересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Борис Павлович Гладких, ORCID ID:0000-0001-6271-0479

Владимир Сергеевич Дьяченко, ORCID ID: 000-0002-6209-7106

Дмитрий Владимирович Данилов, ORCID ID: 0000-0001-8734-2617

Анна Константиновна Матюхина, ORCID ID: 0000-0002-2831-6838

Владимир Владимирович Бурмистров, ORCID ID: 0000-0002-8547-9166

Геннадий Михайлович Бутов, ORCID ID: 0000-0002-0839-4513

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*, **2022**, 58 (11), 1135–1144. [Dani- lov D.V., D'yachenko V.S., Burmistrov V.V., Bu- tov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58 (11), 1561–1568.] doi. 10.31857/S0514749222110015
2. Niu Tianyu, Zhao Xiaoqiang, Jiang Jing, Yan Haiyan, Li Yinghong, Tang Sheng, Li Yuhuan, Song Danqing *Molecules*. **2019**, 24(5), 921. doi 10.3390/molecules24050921
3. Park Jin-Hee, Lee Ga-Eun, Lee So-Deok, Hien Tran Thi, Kim Sujin, Yang Jin Won, Cho Joong-Heui, Kang

- Keon-Wook, Kim Yong-Chul. *J. Med.Chem.* **2015**, 58(5), 2114–2134. doi 10.1021/jm2012326
4. Telfer T.J., Liddell J.R., Duncan C., White A.R., Codd R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27(8), 1698 – 1704. doi 10.1016/j.bmcl.2017.03.001
5. Hwang S.H., Wecksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3732–3737. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
6. Wagner K.M., McReynolds C.B., Schmidt W.K., Ham- mock B.D. *Pharmacol. Ther.* **2017**, 180, 62–76. doi 10.1016/j.pharmthera.2017.06.006
7. Inceoglu B., Jinks S.L., Ulu A., Hegedus C.M., Georgi K., Schmelzer K.R., Wagner K., Jones P.D., Morisseau C., Ham- mock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, 105, 18901–18906. doi 10.1073/pnas.0809765105
8. Fleming I., Rueben A., Popp R., Fisslthaler B., Schrod- dt S., Sander A., Haendeler J., Falck J.R., Morisseau C., Hammock B.D., Busse R. *Arterioscler. ThrombVasc. Biol.* **2007**, 27, 2612–2618. doi 10.1161/ATVBAHA.107.152074
9. Burmistrov V.V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* **2018**, 76, 510–527. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024
10. Moiseev I.K., Doroshenko R.I., Mratkuzina T.A., No- vikov S.S., *USSR Chem. Bull.* **1973**, 22, 51–54. doi 10.1007/bf00854113
11. Burmistrov V., Morisseau C., Lee K.S.S., Shihadih D.S., Harris T.R., Butov G.M., Hammock B.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 2193. doi 10.1016/j.bmcl.2014.03.016
12. Hwang S.H., Wecksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3732. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
13. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Дьяченко В.С., *ЖОрХ*, **2017**, 53, 965–968. [Butov G.M., Burmistrov V.V., D'yachenko V.S., *Russ. J. Org. Chem.*, **2017**, 53, 977–980.] doi 10.1134/S107042801707003X
14. Гладких Б.П., Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бур- мистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А. *Изв. АН сер. хим.* **2022**, 9, 1998–2005. [Gladkikh B.P., Danilov D.V., D'yachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M., Novakov I.A. *Russ. Chem. Bull. (Engl. Transl.)*, **2022**, 9, 1998–2005.] doi 10.1007/s11172-022-3620-1
15. Sheldrick G.M., SADABS. Program for Empirical X-ray Absorption Correction, Bruker-Nonius, 1990–2004.
16. Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112–122. doi.10.1107/S0108767307043930
17. Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* **2015**, A71, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
18. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J. *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and Their Isosteric Analogues Containing Polycyclic Fragments.

XVII. 1-[(3-Bromadamantan-1-yl)]-3-*R*-Ureas and Symmetric Diureas

B. P. Gladkikh^a, V. S. D'yachenko^a, D. V. Danilov^a, A. K. Matyukhina^b,
V. V. Burmistrov^a, and G. M. Butov^{a, c, *}

^a *Volgograd state technical university (VSTU), prosp. Lenina 28, Volgograd, 400005 Russia*

^b *Institute of General and Inorganic Chemistry. N.S. Kurnakov RAS,
Leninskii prosp. 31, Moscow, 119991 Russia*

^c *Volzhsky polytechnic institute (branch) VSTU, ul. Engelsa 42a, Volzhsky, 404121 Russia*

^{*}*e-mail: butov@post.volpi.ru*

Received June 14, 2022; revised June 25, 2022; accepted June 26, 2022

A series of 1,3-disubstituted ureas and diureas was synthesized by the reaction of (3-bromoadamantan-1-yl) isocyanate with aliphatic diamines, fluorine-containing anilines, and trans-4-amino-(cyclohexyloxy)benzoic acid in 36–85% yields. Hydrolysis of (3-bromoadamantan-1-yl)isocyanate in the presence of catalytic amounts of DBU afforded symmetrical 1,3-bis-((3-bromadamantan-1-yl)urea in 60% yield. are promising inhibitors of human soluble epoxide hydrolase hsEH.

Keywords: adamantane, isocyanate, bromine, bromadamantane, soluble epoxide hydrolase, hsEH