

ЗАМЕЩЕННЫЕ КАРБАМИДЫ И ИХ АНАЛОГИ, СОДЕРЖАЩИЕ КАРКАСНЫЕ ФРАГМЕНТЫ. I. 1-(4-ГИДРОКСИАДАМАНТАН-1-ИЛ)- 3-(ФТОР, ХЛОРФЕНИЛ)МОЧЕВИНЫ

© 2024 г. Д. В. Данилов, В. С. Дьяченко, Д. М. Заправдина, Е. С. Ильина,
Е. К. Дегтяренко, В. В. Бурмистров*

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

*e-mail: vburmistrov@vstu.ru

Поступила в редакцию 18.04.2024 г.

После доработки 08.05.2024 г.

Принята к публикации 11.05.2024 г.

Реакцией 1-(4-оксоадамант-1-ил)-3-(галогенфенил)мочевин с боргидридом натрия синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих в своей структуре 4-гидроксиадамантан-1-ильный радикал, с выходом целевых продуктов 55–87%. Синтезированные мочевины являются потенциальными метаболитами и перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH).

Ключевые слова: адамантан, мочевины, гидроксил, метаболит, растворимая эпоксидгидролаза, sEH

DOI: 10.31857/S0514749224120029 EDN: QEWPY

ВВЕДЕНИЕ

Данная работа начинает новый цикл статей посвященных ди-, три- и тетразамещенным производным карбамида и является продолжением исследований [1] по модификации каркасного фрагмента в молекулах адамантилсодержащих мочевины. Поли- и гетерофункциональные производные адамантана обладают большим потенциалом и являются перспективными строительными блоками для синтеза мочевины – ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH) [2–5]. Растворимая эпоксидгидролаза человека и млекопитающих является перспективной мишенью для терапии болевых состояний нейропатической этиологии [6].

1,3-Дизамещенные мочевины, содержащие в своем составе гидроксильные группы в узловых и мостиковых положениях адамантана, являются метаболитами и ближайшими структурными аналога-

ми ингибиторов с незамещенным адамантильным фрагментом, которые в свою очередь проявляют высокую ингибирующую активность в отношении растворимой эпоксидгидролазы [7, 8] и 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы [9]. Введение гидроксильных групп в липофильные заместители мочевины приводит к повышению их водорастворимости и, как следствие, биодоступности.

В литературе сведения об адамантилсодержащих мочевины с 4-гидроксигруппой в каркасе адамантана очень ограничены. На коммерческой основе доступно более 200 соединений, содержащих в основном в положении 3 адамантана гидроксильную группу, тогда как 4-гидроксисодержащий аналог отсутствует. Это, вероятно, связано с препаративной сложностью получения прекурсоров для синтеза мочевины, содержащих 4-гидроксиадамант-1-ил. Синтез таких соединений заключается, в основном, в получении 3(4)-гидроксиадамант-1-иламинов и последующем их взаимодействии с карбама-

тами [10]. Основные направления модификации 1,3-дизамещенных мочевин (рис. 1, а) связаны с подбором радикала R [11–13], а также мочевиной группы с получением гидантоинов [14], имидазолидин-2,4,5-трионов [15] и 1,1,3-тризамещенных мочевин [16]. Выбранная нами стратегия заключается в синтезе 4-гидроксиадамант-1-илсодержащих мочевин как потенциальных метаболитов их незамещенных адамант-1-илсодержащих аналогов. Целью работы было получение метаболитов и изучение их ингибирующей активности *in vitro* в сравнении с ингибирующей активностью ранее синтезированных соединений [1, 17] с учетом возможных протекающих биотрансформаций молекул внутри организма.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании предварительной оценки возможности образования метаболитов с помощью онлайн веб-приложения MetaTox 2.0 (<https://www.way2drug.com/metatox>) удалось предсказать возникновение метаболитов синтезированных ранее соединений. Основными метаболическими путями в молекулах адамантилсодержащих мочевин (рис. 1, б) является окисление узловых и мостиковых положений адамантанового фрагмента, что подтверждается практическими результатами получения соответствующих 3(4)-гидроксиада-

мант-1-илсодержащих мочевин в *in vivo* экспериментах [18]. Быстрый *in vivo* метаболизм адамантилсодержащих ингибиторов sEH, содержащих адамантильный фрагмент [19], объясняется легкой доступностью его узловых и мостиковых положений для цитохрома P450 [20].

Дальнейшее исследование полученных потенциальных метаболитов позволит лучше оценить фармакокинетику таких соединений и их биологическую активность в отношении растворимой эпиксидгидролазы.

В продолжение наших работ [21–23] по модификации каркасного фрагмента в молекулах адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевин был осуществлен синтез серии 4-оксоадамантилсодержащих мочевин, являющихся прекурсорами для дальнейших превращений.

Для синтеза прекурсоров **3a–k** нами был получен 1-изоцианатоадамантан-4-он (**2**) из 4-оксоадамантан-1-карбоновой кислоты (**1**) под действием эквимольных количеств дифенилфосфорилида и триэтиламина (схема 1). Полученный изоцианат **2** вводили в реакцию с анилином, а также его фтор- и (или) хлорзамещенными производными [1].

Для получения 4-гидроксиадамант-1-илсодержащих мочевин **4a–k** был разработан одностадийный метод получения (схема 2), заключающийся в восста-

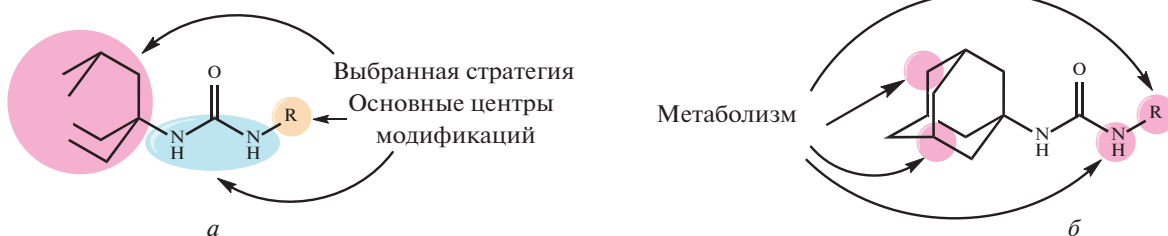
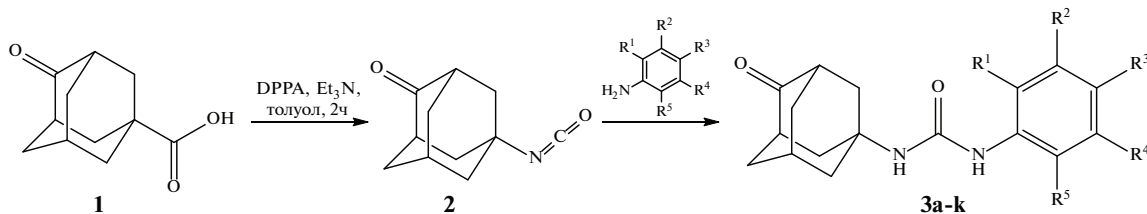


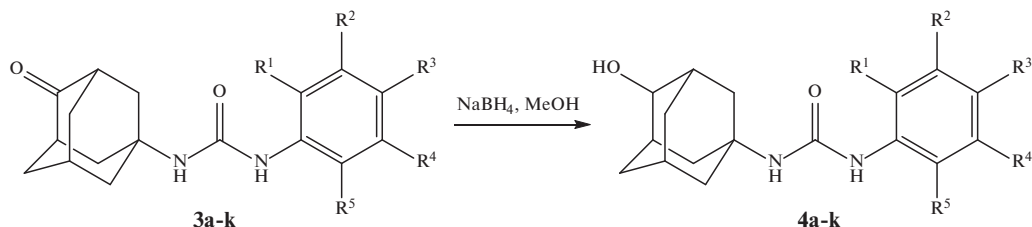
Рис. 1. Основные пути модификации (а) и метаболизма (б) молекул 1,3-дизамещенных мочевин

Схема 1



$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ (**3a**); $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H$, $R^3 = F$ (**3b**); $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, $R^2 = Cl$ (**3c**); $R^2 = R^4 = R^5 = H$, $R^1 = R^3 = F$ (**3d**); $R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R^1 = R^5 = F$ (**3e**); $R^1 = R^4 = R^5 = H$, $R^2 = R^3 = F$ (**3f**); $R^2 = R^4 = R^5 = H$, $R^1 = Cl$, $R^3 = F$ (**3g**); $R^2 = R^4 = R^5 = H$, $R^1 = F$, $R^3 = Cl$ (**3h**); $R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^1 = F$, $R^4 = Cl$ (**3i**); $R^1 = R^4 = R^5 = H$, $R^2 = Cl$, $R^3 = F$ (**3j**); $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, $R^2 = CF_3$ (**3k**).

Схема 2



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**3a**, **4a**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{F}$ (**3b**, **4b**); $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$ (**3c**, **4c**); $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{F}$ (**3d**, **4d**); $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{R}^5 = \text{F}$ (**3e**, **4e**); $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{F}$ (**3f**, **4f**); $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{F}$ (**3g**, **4g**); $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$ (**3h**, **4h**); $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^4 = \text{Cl}$ (**3i**, **4i**); $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{F}$ (**3j**, **4j**); $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CF}_3$ (**3k**, **4k**)

новлении соответствующих 4-оксоадамант-1-илсодержащих аналогов **3a–k**. В качестве восстановителя использовали борогидрид натрия, который селективно воздействовал на карбонильную группу в мостиковом положении адамантана. Гидрирование мочевины **3a–k** проходило в среде метанола при мольном соотношении реагентов мочевины– NaBH_4 , равном 1 : 5. Выход составил 55–87%. Температура плавления и водорастворимость синтезированных 1,3-дизамещенных мочевины **4a–k** представлены в таблице.

Структуру полученных соединений подтверждали методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H присутствует 2 характерных сигнала протонов NH мочевиной группы. Сигнал в области 5.81–6.75 м.д. соответствует протону ближней к адамантильному фрагменту NH-группы, а сигнал в области 8.06–8.61 м.д. – протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом.

Температура плавления мочевины **4a–k** находится в пределах 178–226°C. Температура плавления полученных соединений **4a–k** на 8–114°C выше, чем температура плавления аналогичных соединений **3a–k**, синтезированных на основе 1-изоцианатоадамантана-4 (**2**). Исключением являются мочевины **4h** и **4k**, температура плавления которых ниже на 23 и 19°C соответственно (рис. 2).

По характеру графиков зависимости температуры плавления от структуры мочевины (рис. 2) видно, что появление в молекуле гидроксильных групп и, как следствие, новых межмолекулярных взаимодействий оказывает значительно большее влияние на температуру плавления, нежели структура ароматической части молекулы. Так, если температура плавления мочевины **3a–k** находится в пределах 104–229°C (ширина коридора 125°C), то температура плавления мочевины **4a–k** находится в

значительно более узких пределах 178–226°C (ширина коридора 48°C).

Замена 4-оксогруппы на 4-гидроксигруппу в адамантильном фрагменте 1,3-дизамещенных мочевины изменяет их липофильность, а следовательно, и растворимость в воде. Рассчитанный коэффициент липофильности $\log P$ для полученных соединений находится в пределах 3.09–3.96, что в среднем на 1.5 единицы ниже, чем для аналогичных соединений, полученных на основе незамещенного 1-изоцианатоадамантана (4.49–5.14) [17]. Таким образом, введение гидроксигруппы в адамантильный фрагмент будет способствовать повышению водорастворимости соответствующих ингибиторов. Для мочевины **4a–k** измеренная водорастворимость равна 190–780 мкмоль/л. В случае введения в положение 2 и 4 ароматического фрагмента атомов фтора (мочевина **4d**) наблюдается рост значения водорастворимости в 1.5–4 раза. Введение в структуру ароматического фрагмента в положение 2 атома хлора, а в положение 4 атома фтора (мочевина **4g**) приводит к росту водорастворимости в 1.5–3 раза относительно водорастворимости всех полученных мочевины **4a–k**, за исключением мочевины **4d**.

Введение в ароматическое кольцо дополнительно 2 атомов фтора (мочевины **4d** и **4e**) приводит к увеличению водорастворимости в 3–4 раза. Аналогичный эффект достигается при введении дополнительного атома хлора (мочевины **4g–j**), при этом водорастворимость увеличивается в 2–3.5 раза. Для мочевины **4g–j**, структурной особенностью которых является наличие атома хлора и фтора в ароматическом кольце, растворимость находится в пределах 440–660 мкмоль/л. Замещение в этих структурах атома хлора на атом фтора позволяет повысить водорастворимость до 560–780 мкмоль/л (мочевины **4d** и **4e**).

Таблица. Некоторые физико-химические свойства соединений **4a–k**

Соединение	Структура	logP*	Температура плавления, °С	Выход, %	Водорастворимость, мкмоль/л**
4a		3.09	211–212	85	—
4b		3.25	226–227	66	190
4c		3.74	198–199	70	460
4d		3.34	218–219	81	780
4e		3.32	212–213	71	560
4f		3.34	214–215	69	—
4g		3.86	178–179	70	660
4h		3.86	206–207	87	470
4i		3.86	203–204	55	450
4j		3.86	218–219	83	440
4k		3.96	210–211	76	430

*Рассчитан с помощью программы Molinspiration (<http://www.molinspiration.com>) © Molinspiration Cheminformatics.

**Растворимость в воде измеряли в деионизированной воде, содержащей 1% ДМСО, с помощью турбидиметрического анализа.

Наличие 2 атомов галогенов (F и F или F и Cl) в ароматическом кольце мочевины **4d–j** увеличивает их водорастворимость на ~240–590 мкмоль/л относительно водорастворимости монофторзамещенной мочевины **4b**.

Так введение гидроксильной группы в мостиковое положение адамантана **4b** увеличивает его водорастворимость в 4 раза, введение оксогруппы в мостиковое положение соединения **3b** — в 15 раз, по сравнению с водорастворимостью незамещенной адамантилсодержащей мочевины. Растворимость

соединения **4c** составляет 460 мкмоль/л. Водорастворимость аналогичной мочевины **3c**, содержащей 4-оксогруппу, выше и составляет 690 мкмоль/л.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные мочевины **3a–k** были получены по методике из литературы [1]. Метиловый спирт безводный (99,9%, CAS 67-56-1), боргидрид натрия (98%, CAS 16940-66-2) производства фирмы “Sigma-Aldrich” использовали без очистки.

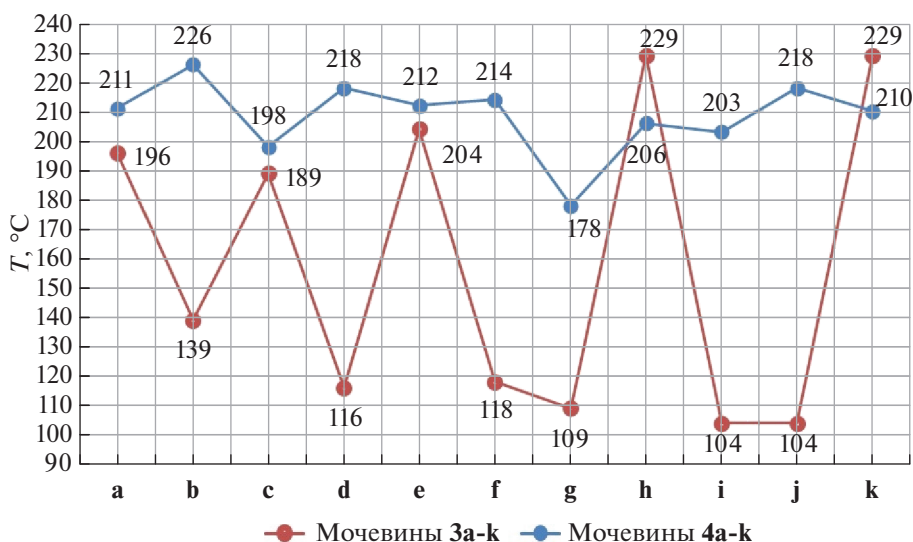


Рис. 2. Температура плавления мочевины 3a-k и 4a-k

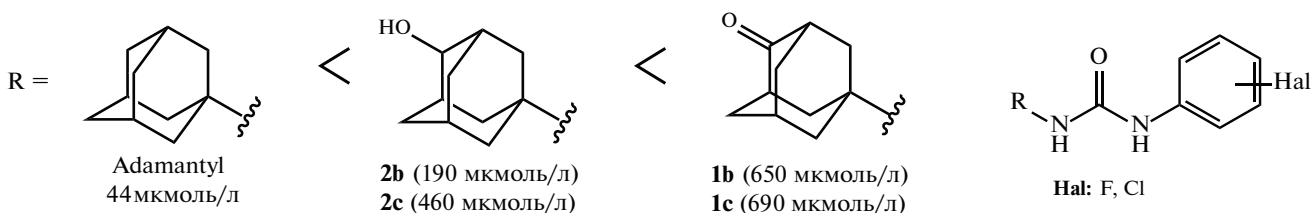


Рис. 3. Сравнение водорастворимости 1-(4-R-адамантан-1-ил)-3-(4-фторфенил)мочевин

Строение и состав полученных соединений подтверждали методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре “Agilent GC 5975/MSD7820” (Agilent Technologies, США). Использовали капиллярную кварцевую колонку HP-5MS (длина 30 м, диаметр 0.25 мм, толщина слоя 0.5 мкм), газ-носитель – гелий. Программируемый нагрев колонки – от 80 до 280°C, температура испарителя 250°C. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX 300 (Bruker, США) в растворителе ДМСО- d_6 . Спектры ЯМР калибровали по остаточным сигналам растворителя. Элементный анализ выполнен на приборе “PerkinElmer Series II 2400” (PerkinElmer, США).

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(фенил)мочевина (4a). К 0.25 г (0.88 ммоль) 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(фенил)мочевины (3a) в 15 мл абсолютированного метанола, предварительно охлажденного до –10°C, прибавляли 0.17 г (4.5 ммоль) боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Метанол упаривали, к реакционной массе добав-

ляли 20 мл 5%-ной HCl и смесь перемешивали в течение 30 мин. Нерастворившийся белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.21 г (84.5%), т.пл. 211–212°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.27–2.19 м (14 H, Ad); 4.59 с (1 H, OH-Ad); 5.86 с (1 H, NH-Ad); 6.87 т (1 H, 4-Ph, J 7.3 Гц); 7.20 т (2 H, 3,5-Ph, J 7.9 Гц); 7.34 д (2 H, 2,6-Ph, J 7.9 Гц); 8.21 с (1 H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 35.43 (1C, Ad); 39.76 (2C, Ad); 40.32 (1C, Ad); 40.59 (2C, Ad); 40.87 (2C, Ad); 50.02 (1C, Ad); 72.13 (1C, Ad); 117.84 (2C, 2,6-Ph); 121.21 (1C, 4-Ph); 129.05 (2C, 3,5-Ph); 141.09 (1C, 4-Ph); 154.52 (1C, C(O)). Найдено, %: C 71.29; H 7.76; N 9.80. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.30; H 7.74; N 9.78.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(4-фторфенил)мочевина (4b). Получена аналогично соединению 4a из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(4-фторфенил)мочевины (3b) и 0.16 г боргидрида натрия. Выход 0.17 г (66%), т.пл. 226–227°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.21–2.20 м (14 H, Ad); 4.27 с (1 H, OH-Ad); 5.81 с (1 H, NH-Ad);

6.95–7.10 м (2 Н, 3,5-Ph); 7.27–7.42 м (2 Н, 2,6-Ph); 8.32 с (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.33 (1C, Ad); 30.20 (2C, Ad); 40.74 (1C, Ad); 41.96 (2C, Ad); 42.86 (2C, Ad); 50.00 (1C, Ad); 71.50 (1C, Ad); 115.50 (2C, 3,5-Ph); 119.24 (2C, 2,6-Ph); 134.48 (1C, 1-Ph); 154.49 (1C, C(O)); 158.64 (1C, 4-Ph). Найдено, %: С 67.08; Н 6.97; N 9.22. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.09; Н 6.95; N 9.20.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(3-хлорфенил)-мочевина (4с). Получена аналогично соединению **4а** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(3-хлорфенил)мочевины (**3с**) и 0.15 г боргидрида натрия. Выход 0.18 г (70%), т.пл. 198–199°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.24–2.25 м (14 Н, Ad); 4.46 с (1 Н, OH-Ad); 5.93 с (1 Н, NH-Ad); 6.86–6.94 м (1 Н, 5-Ph); 7.02–7.10 м (1 Н, 4-Ph); 7.17–7.25 м (1 Н, 6-Ph); 7.61–7.68 м (1 Н, 2-Ph); 8.45 с (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.18 (1C, Ad); 35.23 (2C, Ad); 35.36 (1C, Ad); 40.61 (2C, Ad); 42.24 (2C, Ad); 49.96 (1C, Ad); 72.04 (1C, Ad); 117.08 (1C, 6-Ph); 120.74 (1C, 2-Ph); 120.81 (1C, 4-Ph); 130.66 (1C, 5-Ph); 133.59 (1C, 3-Ph); 142.64 (1C, 1-Ph); 154.21 (1C, C(O)). Найдено, %: С 63.64; Н 6.63; N 8.75. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.65; Н 6.60; N 8.73.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевина (4d). Получена аналогично соединению **4а** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевины (**3d**) и 0.15 г боргидрида натрия. Выход 0.2 г (81%), т.пл. 218–219°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.22–2.17 м (14 Н, Ad); 4.60 с (1 Н, OH-Ad); 6.38 с (1 Н, NH-Ad); 6.87–7.02 м (1 Н, 3-Ph); 7.12–7.28 м (1 Н, 5-Ph); 8.01–8.17 м (1 Н, 6-Ph), 8.08 с (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.17 (1C, Ad); 30.31 (2C, Ad); 39.11 (1C, Ad); 39.39 (2C, Ad); 40.78 (2C, Ad); 50.11 (1C, Ad); 72.05 (1C, Ad); 103.87 (1C, 3-Ph); 111.17 (1C, 5-Ph); 121.18 (1C, 1-Ph); 125.58 (1C, 6-Ph); 150.10 (1C, C(O)); 153.97 (1C, 4-Ph); 154.10 (1C, 2-Ph). Найдено, %: С 63.33; Н 6.27; N 8.70. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.34; Н 6.25; N 8.69.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2,6-дифторфенил)мочевина (4е). Получена аналогично соединению **4а** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(2,6-дифторфенил)мочевины (**3е**) и 0.15 г боргидрида натрия. Выход 0.18 г (71%), т.пл. 212–213°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.24–2.18 м (14 Н, Ad); 4.32 с (1 Н, OH-Ad); 6.05 с (1 Н, NH-Ad); 7.02–7.12 м (2 Н, 3,5-Ph); 7.16–7.27 м (1 Н, 4-Ph); 7.61 с (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.26 (1C, Ad);

36.01 (2C, Ad); 36.33 (1C, Ad); 41.12 (2C, Ad); 42.79 (2C, Ad); 50.15 (1C, Ad); 72.26 (1C, Ad); 111.97 (1C, 3,5-Ph); 111.17 (1C, 5-Ph); 116.56 (1C, 1-Ph); 126.31 (1C, 4-Ph); 154.01 (1C, C(O)); 159.83 (2C, 2,6-Ph). Найдено, %: С 63.32; Н 6.28; N 8.71. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.34; Н 6.25; N 8.69.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(3,4-дифторфенил)мочевина (4f). Получена аналогично соединению **4а** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(3,4-дифторфенил)мочевины (**3f**) и 0.15 г боргидрида натрия. Выход 0.17 г (69%), т.пл. 214–215°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.23–2.25 м (14 Н, Ad); 5.23–5.45 м (1 Н, OH-Ad); 5.91 с (1 Н, NH-Ad); 6.94 уш.с (1 Н, 5-Ph); 7.25 д (1 Н, 6-Ph, J 10.7 Гц); 7.61 уш.с (1 Н, 2-Ph); 8.46 с (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.18 (1C, Ad); 36.00 (2C, Ad); 36.32 (1C, Ad); 42.56 (2C, Ad); 46.53 (2C, Ad); 50.18 (1C, Ad); 72.27 (1C, Ad); 106.61 (1C, 2-Ph); 113.87 (1C, 5-Ph); 117.59 (1C, 6-Ph); 138.27 (1C, 1-Ph); 147.87 (1C, 4-Ph); 151.07 (1C, 3-Ph); 154.29 (1C, C(O)). Найдено, %: С 63.34; Н 6.27; N 8.70. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.34; Н 6.25; N 8.69.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2-хлор-4-фторфенил)мочевина (4g). Получена аналогично соединению **4а** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(2-хлор-4-фторфенил)мочевины (**3g**) и 0.14 г боргидрида натрия. Выход 0.18 г (70%), т.пл. 178–179°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.23–2.24 м (14 Н, Ad); 4.58 м (1 Н, OH-Ad); 6.75 с (1 Н, NH-Ad); 7.06–7.19 м (1 Н, 5-Ph); 7.33–7.43 м (1 Н, 6-Ph); 7.81–7.90 м (1 Н, 3-Ph); 8.06–8.16 м (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.20 (1C, Ad); 33.77 (2C, Ad); 36.01 (1C, Ad); 39.48 (2C, Ad); 42.06 (2C, Ad); 49.85 (1C, Ad); 72.10 (1C, Ad); 114.47 (1C, 5-Ph); 114.83 (1C, 3-Ph); 116.40 (1C, 6-Ph); 122.24 (1C, 2-Ph); 134.08 (1C, 1-Ph); 155.04 (1C, C(O)); 158.20 (1C, 4-Ph). Найдено, %: С 60.26; Н 5.98; N 8.29. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 60.27; Н 5.95; N 8.27.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2-фтор-4-хлорфенил)мочевина (4h). Получена аналогично соединению **4а** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(2-фтор-4-хлорфенил)мочевины (**3h**) и 0.14 г боргидрида натрия. Выход 0.22 г (87%), т.пл. 206–207°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.24–2.25 м (14 Н, Ad); 4.60 с (1 Н, OH-Ad); 6.48 с (1 Н, NH-Ad); 7.09–7.20 м (1 Н, 5-Ph); 7.33–7.44 м (1 Н, 6-Ph); 8.10–8.23 м (1 Н, 3-Ph); 8.27 с (1 Н, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.59 (1C, Ad); 30.18 (2C, Ad); 30.33 (1C, Ad); 38.10 (2C, Ad); 40.62 (2C, Ad); 46.46 (1C, Ad); 72.07 (1C, Ad); 115.73 (1C, 3-Ph); 120.97 (1C, 5-Ph); 123.15

(1C, 6-Ph); 124.80 (1C, 4-Ph); 128.25 (1C, 1-Ph); 150.15 (1C, 2-Ph); 153.83 (1C, C(O)). Найдено, %: C 60.28; H 5.96; N 8.28. $C_{17}H_{20}ClFN_2O_2$. Вычислено, %: C 60.27; H 5.95; N 8.27.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2-фтор-5-хлорфенил)мочевина (4i). Получена аналогично соединению **4a** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(2-фтор-5-хлорфенил)мочевины (**4i**) и 0.14 г боргидрида натрия. Выход 0.14 г (55%), т.пл. 203–204°C. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.24–2.22 м (14 H, Ad); 4.61 с (1 H, OH-Ad); 6.56 с (1 H, NH-Ad); 6.93 уш.с (1 H, 3,5-Ph); 7.21 с (1 H, 6-Ph); 8.32 с (1 H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.29 (1C, Ad); 35.77 (2C, Ad); 35.96 (1C, Ad); 36.29 (2C, Ad); 42.14 (2C, Ad); 50.27 (1C, Ad); 72.24 (1C, Ad); 116.49 (1C, 3-Ph); 119.03 (1C, 6-Ph); 120.54 (1C, 4-Ph); 128.61 (1C, 1-Ph); 130.36 (1C, 5-Ph); 153.75 (1C, C(O)); 156.88 (1C, 2-Ph). Найдено, %: C 60.27; H 5.94; N 8.27. $C_{17}H_{20}ClFN_2O_2$. Вычислено, %: C 60.27; H 5.95; N 8.27.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)мочевина (4j). Получена аналогично соединению **4a** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(3-хлор-4-фторфенил)мочевины (**3j**) и 0.14 г боргидрида натрия. Выход 0.21 г (83%), т.пл. 218–219°C. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.25–2.23 м (14 H, Ad); 4.59 с (1 H, OH-Ad); 5.91 с (1 H, NH-Ad); 7.05–7.15 м (1 H, 5-Ph); 7.24 т (1 H, 6-Ph, J 9.1 Гц); 7.70–7.80 м (1 H, 2-Ph); 8.44 с (1 H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.17 (1C, Ad); 35.93 (2C, Ad); 39.67 (1C, Ad); 40.22 (2C, Ad); 40.78 (2C, Ad); 50.16 (1C, Ad); 72.04 (1C, Ad); 117.01 (1C, 5-Ph); 117.86 (1C, 3-Ph); 118.79 (1C, 2-Ph); 119.43 (1C, 6-Ph); 138.36 (1C, 1-Ph); 150.52 (1C, 4-Ph); 154.28 (1C, C(O)). Найдено, %: C 60.29; H 5.96; N 8.28. $C_{17}H_{20}ClFN_2O_2$. Вычислено, %: C 60.27; H 5.95; N 8.27.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(3-трифторметилфенил)мочевина (4k). Получена аналогично соединению **4a** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(3-трифторметилфенил)мочевины (**3k**) и 0.13 г боргидрида натрия. Выход 0.19 г (76%), т.пл. 210–211°C. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.26–2.22 м (14H, Ad); 4.60 с (1H, OH-Ad); 5.97 с (1H, NH-Ad); 7.20 д (1H, 5-Ph, J 7.4 Гц); 7.30–7.49 м (1H, 4,6-Ph); 7.98 с (1H, 2-Ph); 8.61 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 35.40 (1C, Ad); 39.19 (2C, Ad); 39.47 (1C, Ad); 39.75 (2C, Ad); 40.86 (2C, Ad); 50.05 (1C, Ad); 72.07 (1C, Ad); 113.68 (1C, 4-Ph); 117.44 (1C, 6-Ph); 121.31 (1C, 2-Ph); 123.04 (1C, CF $_3$); 126.56 (1C, 5-Ph); 129.91 (1C, 3-Ph); 141.90

(1C, 1-Ph); 154.31 (1C, C(O)). Найдено, %: C 61.00; H 5.98; N 7.93. $C_{18}H_{21}F_3N_2O_2$. Вычислено, %: C 61.01; H 5.97; N 7.91.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в мягких условиях были получены потенциальные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы человека – серия 1-(4-гидроксиадамантан-1-ил)-3-*R*-дизамещенных мочевины **4a–k**. Коэффициент липофильности синтезированных соединений в среднем на 1.5 единицы ниже, чем коэффициент липофильности их аналогов с незамещенным адамантаном. Введение гидроксильной группы в положение 4 увеличивает растворимость соединений по сравнению с растворимостью их незамещенных аналогов, но в ряде случаев растворимость синтезированных соединений ниже, чем исходных мочевины **3a–k**. Кроме того, полученные соединения являются потенциальными метаболитами 1-(адамантан-1-ил)-3-(галогенфенил)мочевины и будут исследованы в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА при поддержке Минобрнауки России в рамках Соглашения № 075-15-2021-689 от 01.09.2021 г.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Владимир Сергеевич Дьяченко,
ORCID: 0000-0002-6209-7106

Дарья Михайловна Заправдина,
ORCID: 0000-0002-8654-2382

Екатерина Сергеевна Ильина,
ORCID: 0009-0005-0475-1113

Егор Кириллович Дегтяренко,
ORCID: 0000-0002-7337-4885

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилов Д.В., Бурмистров В.В., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*, **2020**, *56*, 870–878. [Danilov D.V., Burmistrov V.V., Rasskazova E.V., Butov G.M., *Russ. J. Org. Chem.*, **2020**, *56*, 983–989]. doi 10.1134/S1070428020060032
2. Butterworth R.F., *Drugs in R&D*, **2021**, *3*, 267–272. doi 10.1007/s40268-021-00351-6
3. Dembitsky V.M., Glorizova T.A., Poroikov V.V., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2020**, *529*, 1225–1241. doi 10.1016/j.bbrc.2020.06.123
4. Dragomanova S., Andonova V., *Pharmacia*, **2023**, *70*, 1057–1066. doi 10.3897/pharmacia.70.e111593
5. Sun C.P., Zhang X.Y., Morisseau C., Hwang S.H., Zhang Z.J., Hammock B.D., Ma X.C., *J. Med. Chem.*, **2020**, *64*, 184–215. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01507
6. Schmelzer K.R., Kubala L., Newman J.W., Kim I.H., Eiserich J.P., Hammock B.D., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 9772–9777. doi 10.1073/pnas.0503279102
7. Hammock B.D., Kim I., Morisseau C., Watanabe T., Newman J.W. Пат. 0164951 (**2005**). США.
8. Gless R.D., Anandan S.K., Aavula B.R. Междунар. заявка WO 2008 112022.
9. Soon K.A., Jin A., Nam S.C., Chang K.H., Tae-Jeong K., Kamsa P., Young J.S., Dong-Oh H., Cheol K.H. Пат. 0062797 (**2011**) Корея.
10. Du F., Sun W., Morisseau C., Hammock B.D., Bao X., Liu Q., Wang C., Zhang T., Yang H., Zhou J., Xiao W., Liu Z., Chen G., *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *223*, 113678. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113678
11. Jones P.D., Tsai H.J., Do Z.N., Morisseau C., Hammock B.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 5212–5216. doi 10.1016/j.bmcl.2006.07.009
12. Hwang S.H., Wagner K.M., Morisseau C., Liu J.Y., Dong H., Weckslar A.T., Hammock B.D., *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3037–3050. doi 10.1021/jm2001376
13. Huang S.X., Cao B., Morisseau C., Jin Y., Hammock B.D., Long Y.Q., *Med. Chem. Commun.*, **2012**, *3*, 379–384. doi 10.1039/C2MD00288D
14. Бурмистров В.В., Питушкин Д.А., Васипов В.В., Дьяченко В.С., Бутов Г.М., *ХГС*, **2019**, *55*, 619–622. [Burmistrov V.V., Pitushkin D.A., Vasipov V.V., D'yachenko V.S., Butov G.M., *Chem. Heterocycl. Compd.*, *55*, 619–622.] doi 10.1007/s10593-019-02507-4
15. Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Karlov D., Butov G.M., Hammock B.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2019**, *30*, 126908. doi 10.1016/j.bmcl.2019.126908
16. Burmistrov V., Morisseau C., Danilov D., Harris T.R., Dalinger I., Vatsadze I., Shkineva T., Butov G.M., Hammock B.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*, 5514–5519. doi 10.1016/j.bmcl.2015.10.066
17. Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Рассказова Е.В., Бутов Г.М., *ЖОрХ*, **2020**, *56*, 672–678. [Burmistrov V.V., Danilov D.V., D'yachenko V.S., Rasskazova E.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.*, **2020**, *56*, 735–740]. doi 10.1134/S1070428020050024
18. Liu J.Y., Tsai H.J., Morisseau C., Lango J., Hwang S.H., Watanabe T., Kim I.H., Hammock B.D. *Biochem. Pharmacol.*, **2015**, *98*, 718–731. doi 10.1016/j.bcp.2015.10.013
19. Hwang S.H., Weckslar 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
20. Inceoglu B., Jinks S.L., Ulu A., Hegedus C.M., Georgi K., Schmelzer K.R., Wagner K., Jones P.D., Morisseau C., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2008**, *105*, 18901–18906. doi 10.1073/pnas.0809765105
21. Данилов Д.В., Бурмистров В.В., Кузнецов Я.П., Дьяченко В.С., Е.В. Рассказова, Бутов Г.М., *ЖОрХ*, **2021**, *57*, 339–351. [Danilov D.V., Burmistrov V.V., Kuznetsov Y.P., D'yachenko V.S., Rasskazova E.V., Butov G.M., *Russ. J. Org. Chem.*, **2021**, *57*, 327–337]. doi 10.1134/S1070428021030027
22. Gladkikh B.P., D'yachenko V.S., Danilov D.V., Matukhina A.K., Burmistrov V.V. Butov G.M., *Russ. J. Org. Chem.*, **2023**, *59*, 2138–2146. doi 10.1134/S1070428023120114
23. Гладких Б.П., Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров 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.*, **2022**, *71*, 1998–2005. doi 10.1007/s11172-022-3620-1.

Substituted Ureas and Their Analogues Containing Framework Fragments. I. 1-(4-Hydroxyadamanthane-1-yl)-3-(fluoro, chlorophenyl)ureas

D. V. Danilov, V. S. D'yachenko, D. M. Zapravdina, E. S. Ilyina,
E. K. Degtyarenko, and V. V. Burmistrov*

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

**e-mail: vburmistrov@vstu.ru*

Received April 18, 2024; revised May 8, 2024; accepted May 11, 2024

This work begins a new series of articles devoted to di-, tri- and tetra-substituted urea derivatives and is a continuation of research [1] on modification of the framework fragment in molecules of adamantyl-containing ureas. By the reaction of 1-(4-oxoadamant-1-yl)-3-(halophenyl)ureas with sodium borohydride, a series of 1,3-disubstituted ureas containing a 4-hydroxyadamantan-1-yl radical in their structure was synthesized, with a yield of target products of 55–87%. The synthesized ureas are potential metabolites and promising inhibitors of soluble human epoxide hydrolase (sEH).

Keywords: adamantane, urea, hydroxyl, metabolite, soluble epoxide hydrolase, sEH