

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 мочевин, 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, мочевина, гидроксил, метаболит, растворимая эпоксидгидролаза, sEH

DOI: 10.31857/S0514749224120029 EDN: QEWUPY

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 мочевин. Поли- и гетерофункциональные производные адамантана обладают большим потенциалом и являются перспективными строительными блоками для синтеза мочевин – 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 мочевин приводит к повышению их водорастворимости и, как следствие, биодоступности.

В литературе сведения об адамантилсодержащих мочевинах 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 препартивной сложностью получения прекурсоров для синтеза мочевин, 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, *a*) связаны с подбором радикала R [11–13], а также мочевинной 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 активностью *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 возможное образование метаболитов синтезированных ранее соединений. Основными метаболическими путями в молекулах адамантилсодержащих мочевин (рис. 1, *b*) является окисление узловых и мостиковых положений адамантанового фрагмента, что подтверждается практическими результатами получения соответствующих 3(4)-гидроксиадам-

ант-1-илсодержащих мочевин в *in vivo* экспериментах [18]. Быстрый *in vivo* метаболизм адамантилсодержащих ингибиторов сЕН, 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 эпоксидгидролазы.

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 эквимолярных количеств дифенилфосфорилазида и триэтиламина (схема 1). Полученный изоцианат **2** вводили в реакцию с анилином, а также его фтор- (или) хлорзамещенными производными [1].

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

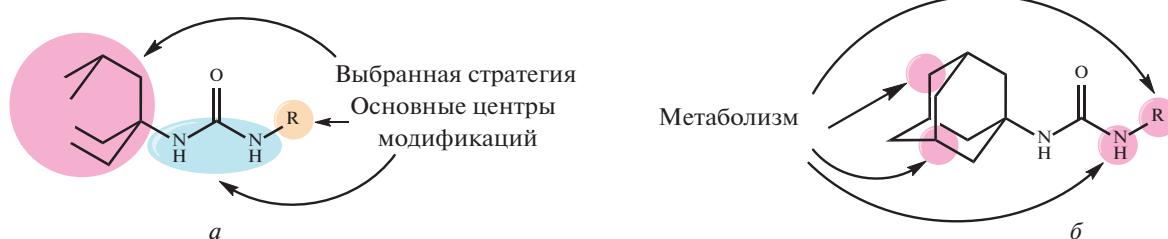
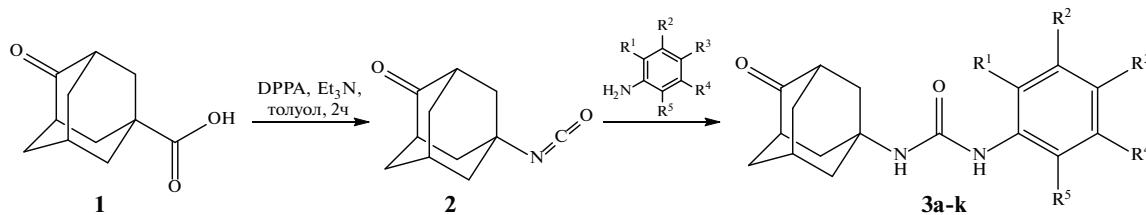


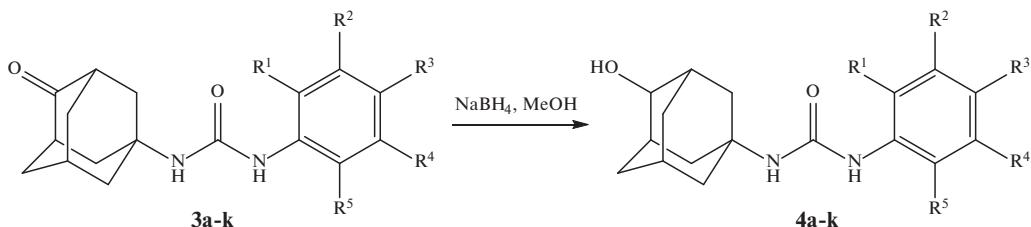
Рис. 1. Основные пути модификации (*a*) и метаболизма (*b*) молекул 1,3-дизамещенных мочевин

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**); $R^2 = R^4 = R^5 = H$, $R^1 = Cl$ (**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**); $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$ (**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 мочевин **3a–k** проходило в среде метанола при мольном соотношении реагентов мочевина– NaBH_4 , равном 1 : 5. Выход составил 55–87%. Температура плавления и водорастворимость синтезированных 1,3-дизамещенных мочевин **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 мочевинной 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 мочевин **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-изоцианатоадамантанона-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 мочевин **3a–k** находится в пределах 104–229°C (ширина коридора 125°C), то температура плавления мочевин **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 мочевин 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 мочевин **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 мочевин **4a–k**, за исключением мочевин **4d**.

Введение в ароматическое кольцо дополнительного 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 мочевин **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, °C	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 мочевин **4d–j** увеличивает их водорастворимость на ~240–590 мкмоль/л относительно водорастворимости монофторзамещенной мочевины **4b**.

Так введение гидроксильной группы в мостико-вое положение адамантана **4b** увеличивает его водорастворимость в 4 раза, введение оксогруппы в мостиковое положение соединения **3b** – в 15 раз, по сравнению с водорастворимостью незамещенной адамантан-1-содержащей мочевины. Растворимость

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные мочевины За-к были получены по методике из литературы [1]. Метиловый спирт безводный (99,9%, CAS 67-56-1), боргидрид на-трия (98%, CAS 16940-66-2) производства фирмы “Sigma-Aldrich” использовали без очистки.

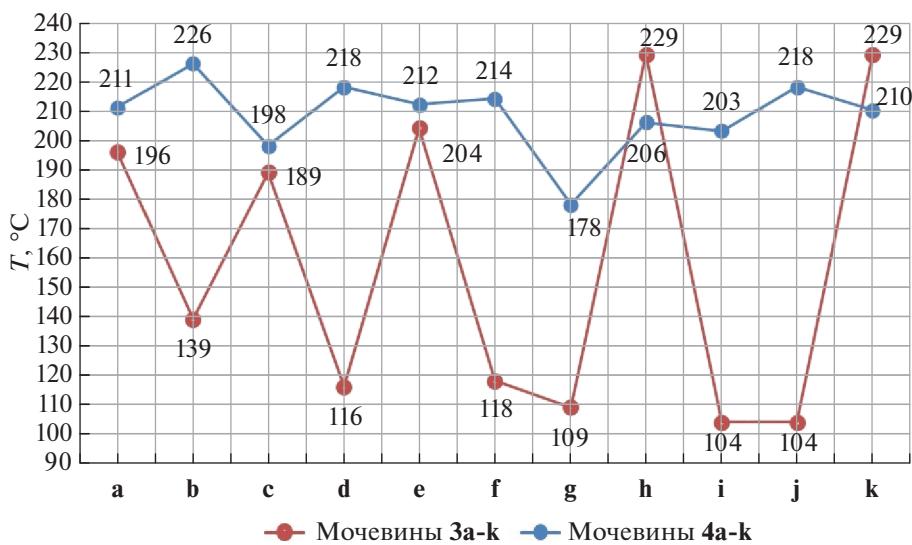


Рис. 2. Температура плавления мочевин 3a-k и 4a-k

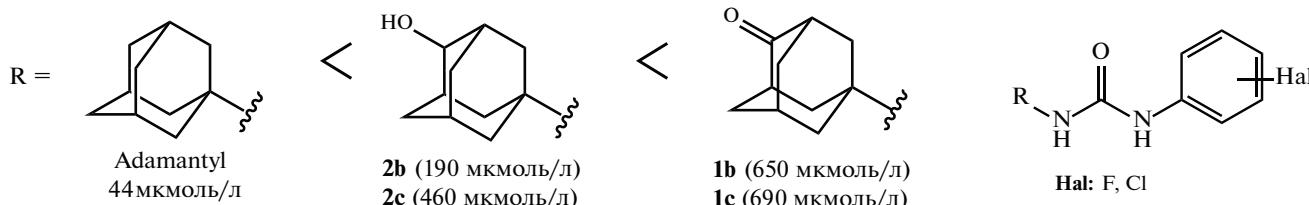


Рис. 3. Сравнение водорастворимости 1-(4-R-адамантан-1-ил)-3-(4-фторфенил)мочевин

Строение и состав полученных соединений подтверждены 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 $\text{DMSO}-d_6$. 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, $\text{DMSO}-d_6$), 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, $\text{DMSO}-d_6$), 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, $\text{DMSO}-d_6$), 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 H, 3,5–Ph); 7.27–7.42 м (2 H, 2,6–Ph); 8.32 с (1 H, 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, %: C 67.08; H 6.97; N 9.22. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.09; H 6.95; N 9.20.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(3-хлорфенил)мочевина (4c). Получена аналогично соединению **4a** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(3-хлорфенил)мочевины (**3c**) 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 H, Ad); 4.46 с (1 H, OH–Ad); 5.93 с (1 H, NH–Ad); 6.86–6.94 м (1 H, 5–Ph); 7.02–7.10 м (1 H, 4–Ph); 7.17–7.25 м (1 H, 6–Ph); 7.61–7.68 м (1 H, 2–Ph); 8.45 с (1 H, 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, %: C 63.64; H 6.63; N 8.75. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 63.65; H 6.60; N 8.73.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2,4-дифторфенил)мочевина (4d). Получена аналогично соединению **4a** 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 H, Ad); 4.60 с (1 H, OH–Ad); 6.38 с (1 H, NH–Ad); 6.87–7.02 м (1 H, 3–Ph); 7.12–7.28 м (1 H, 5–Ph); 8.01–8.17 м (1 H, 6–Ph), 8.08 с (1 H, 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, %: C 63.33; H 6.27; N 8.70. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 63.34; H 6.25; N 8.69.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2,6-дифторфенил)мочевина (4e). Получена аналогично соединению **4a** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(2,6-дифторфенил)мочевины (**3e**) 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 H, Ad); 4.32 с (1 H, OH–Ad); 6.05 с (1 H, NH–Ad); 7.02–7.12 м (2 H, 3,5–Ph); 7.16–7.27 м (1 H, 4–Ph); 7.61 с (1 H, 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, %: C 63.32; H 6.28; N 8.71. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 63.34; H 6.25; N 8.69.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(3,4-дифторфенил)мочевина (4f). Получена аналогично соединению **4a** 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 H, Ad); 5.23–5.45 м (1 H, OH–Ad); 5.91 с (1 H, NH–Ad); 6.94 уш.с (1 H, 5–Ph); 7.25 д (1 H, 6–Ph, J 10.7 Гц); 7.61 уш.с (1 H, 2–Ph); 8.46 с (1 H, 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, %: C 63.34; H 6.27; N 8.70. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 63.34; H 6.25; N 8.69.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2-хлор-4-дифторфенил)мочевина (4g). Получена аналогично соединению **4a** из 0.25 г 1-(4-оксоадамантан-1-ил)-3-(2-хлор-4-дифторфенил)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 H, Ad); 4.58 м (1 H, OH–Ad); 6.75 с (1 H, NH–Ad); 7.06–7.19 м (1 H, 5–Ph); 7.33–7.43 м (1 H, 6–Ph); 7.81–7.90 м (1 H, 3–Ph); 8.06–8.16 м (1 H, 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, %: C 60.26; H 5.98; N 8.29. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.27; H 5.95; N 8.27.

1-(4-Гидроксиадамантан-1-ил)-3-(2-фтор-4-хлорфенил)мочевина (4h). Получена аналогично соединению **4a** 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 H, Ad); 4.60 с (1 H, OH–Ad); 6.48 с (1 H, NH–Ad); 7.09–7.20 м (1 H, 5–Ph); 7.33–7.44 м (1 H, 6–Ph); 8.10–8.23 м (1 H, 3–Ph); 8.27 с (1 H, 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, $CDCl_3$, CD_3OD), 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, $CDCl_3$, CD_3OD), 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, $CDCl_3$, CD_3OD), 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, $CDCl_3$, CD_3OD), 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, $CDCl_3$, CD_3OD), δ , м.д.: 1.26–2.22 м (14 H, Ad); 4.60 с (1 H, OH-Ad); 5.97 с (1 H, NH-Ad); 7.20 д (1 H, 5-Ph, J 7.4 Гц); 7.30–7.49 м (1 H, 4,6-Ph); 7.98 с (1 H, 2-Ph); 8.61 с (1 H, NH-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, CD_3OD), 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, CF₃); 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 мочевин **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 мочевин **3a–k**. Кроме того, полученные соединения являются потенциальными метаболитами 1-(адамантан-1-ил)-3-(галогенфенил)мочевин 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 отсутствие конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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., Gloriozova 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., Wecksler 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., Питушkin 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.*, **2020**, 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., 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
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., Matiukhina 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-Hydroxyadamantane-1-yl)-3-(fluo, 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