

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН, СОДЕРЖАЩИХ АДАМАНТИЛЬНЫЙ И ПИРИДИНОВЫЙ (ХИНОЛИНОВЫЙ) ФРАГМЕНТЫ

© 2023 г. С. О. Байкова^а, С. В. Байков^а, А. А. Петров^{а, *},
В. В. Бурмистров^б, В. П. Боярский^{а, **}

^а ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

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

*e-mail: aap1947@yandex.ru

**e-mail: v.boiarskii@spbu.ru

Поступила в редакцию 21.06.2022 г.

После доработки 11.07.2022 г.

Принята к публикации 12.07.2022 г.

Реакцией 1,1-диметил-3-(гетарил)мочевин с гидрохлоридами аминов синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочеви́н, содержащих пиридиновую (хинолиновую) и липофильную адамантановую структуры (13 соединений, выходы 53–94%). Синтезированные соединения отличаются между собой по положению замещения адамантанового фрагмента, строению алкильного линкера между адамантановым фрагментом и амидной группой, типом гетероциклического заместителя. Они потенциально являются мишень-ориентированными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH).

Ключевые слова: *N*-гетарилмочевина, адамантан, скрытые изоцианаты, растворимая эпоксидгидролаза

DOI: 10.31857/S0514749223070054, **EDN:** HSRVKC

ВВЕДЕНИЕ

В литературе описан широкий спектр биологической активности соединений, содержащих в своей структуре уреидные фрагменты. Например, гликлазид (*N*-{гексагидроциклопентал[с]пирол-2(1*H*)-илкарбамоил}-4-метилбензенсульфон-амид) – гипогликемическое средство, является потенциальным противовирусным препаратом в отношении РНК-вирусов, таких как SARS-CoV-2 [1, 2]. Такие соединения, как 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(4-фенилбутан-2-ил)мочевина, содержащие в своей структуре галогенсодержащие производные бензола, проявляют активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* (палочка Фридлендера) – бактерии, относящейся к классу клебсиелл, штаммы которых бывают полнотью резистентными к антибактериальным пре-

паратам, а также в отношении возбудителя сибирской язвы *Bacillus anthracis* [3]. Отдельно стоит отметить большое количество исследований по синтезу 1,3-дизамещенных мочеви́н – ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH, E.C. 3.3.2.10) – фермента арахидонового каскада [4–6], участвующего в метаболизме эпоксигирных кислот до вицинальных диолов. Ингибирование sEH высокоэффективными соединениями класса 1,3-дизамещенных мочеви́н позволяет воздействовать на гипертонические [7], воспалительные [8] и болевые состояния [9]. Введение в структуру 1,3-дизамещенных мочеви́н высоколипофильных полициклических фрагментов (адамантильного [10, 11], борнильного [12] и других) позволяет получать соединения, проявляющие активность в концентрациях ниже 1 нмоль/л. Такой «липофильный якорь» облегчает транспортировку препарата

через клеточные мембраны, позволяет эффективно преодолевать гематоэнцефалический барьер и увеличивает сродство к гидрофобным областям белковых комплексов [13]. В то же время подобные заместители делают итоговую молекулу малорастворимой в высокополярных средах (в частности, в воде и в водных физиологических средах), что уменьшает её биодоступность и соответственно снижает потенциальный терапевтический эффект. Одним из путей устранения данного недостатка, по нашему предположению, может быть введение в молекулу 1,3-дизамещённой мочевины в дополнение к адамантильному фрагменту полярного гетероциклического заместителя, что позволит увеличить гидрофильность молекул. С этой целью мы использовали ранее разработанную нами концепцию синтеза различных производных 2-аминопиридина, основанную на удобном методе получения 1,1-диалкил-3-(пиридин-2-ил)мочевин и способности выступать в качестве скрытых изоцианатов [14–19]. Также с целью оптимизации структур ингибиторов sEH, относящихся к указанному хемотипу, нами была проведена целенаправленная модификация липофильной части молекулы при введении в структуру мочевины различных алифатических заместителей, а также заместителей в Ad-группу. В результате были получены мочевины с различным положением места замещения адамантильного фрагмента – **3a**, **3b**, **3h**, **3i** [Ad₁₍₂₎], (адамантан-1-ил)алкил(фенил)-замещённые мочевины **3c**, **3e**, **3f**, **3g**, **3j**, **3l**, **3m**, а также мочевины с 3,5-диметилзамещённым адамантильным фрагментом **3d**, **3k**. Введение дополнительных алкильных групп в липофильную часть структуры мочевины может оказать заметное влияние на связывание уреидной группы в активном домене sEH и повлиять на их ингибирующую активность. Ранее показано, что отдаление адамантильного фрагмента от уреидной группы на метиленовый мостик приводит к повышению ингибирующей активности в отношении sEH в 2–4 раза, а также положительно влияет на водорастворимость [5, 11]. Сочетание в одной молекуле гидрофильного фрагмента и каркасного фрагмента с регулируемой липофильностью может позволить оптимизировать фармакотерапию. Создание нового поколения ингибиторов sEH, которые обладали бы комплексом требуемых свойств и исключали

недостатки существующих ингибиторов, является важнейшей актуальной задачей, решение которой позволит создать лекарственные средства многофункционального терапевтического и профилактического действия в отношении ряда социально значимых заболеваний.

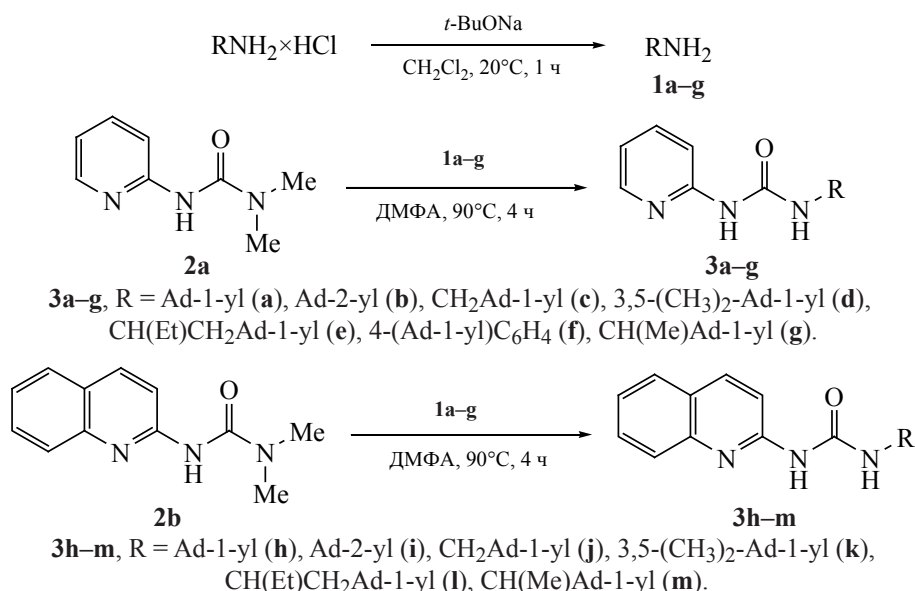
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе изучено взаимодействие 1,1-диметил-3-(гетарил)мочевин **2a**, **b** с замещёнными адамантилами и (адамантан-1-ил)алкилами **1a–g**. При нагревании аминов **1a–g** с мочевины **2a**, **b** в присутствии каталитических количеств ДМФА при 90°C в течение нескольких часов осуществлен синтез серии 1-адамантан-3-гетарилмочевин **3a–m** (схема 1) с выходами 53–95%. Амины **1a–g** были предварительно получены из солянокислых солей аминов адамантана. Предполагаемый механизм реакции, описанный нами ранее [18], заключается в образовании из 1,1-диметил-3-(гетарил)мочевин **2a**, **b** в качестве интермедиатов гетарилизоцианатов, которые далее взаимодействуют с адамантилами **1a–g**.

Структуры полученных соединений подтверждены методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-MS), а также методом рентгеноструктурного анализа. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–m** наблюдаются сильнополярные сигналы адамантильных и алифатических протонов, сигналы гетероароматических протонов и низкополярные сигналы 2 протонов мочевиновых групп NH, связанных с адамантильным фрагментом (непосредственно или через метиленовую группу) и с гетероароматическим кольцом (соответственно в области δ_H 8.00–8.63 и 8.98–9.85 м.д. для мочевины **3a–g** и δ_H 8.12–9.10 и 10.16–10.74 м.д. для мочевины **3h–m**). В алкилмочевинах химический сдвиг протона NH смещен в область сильного поля по сравнению с протоном в арилмочевинах. В спектре ЯМР ¹H мочевины, содержащих адамантильную и фенильную группы, протон NH, связанный непосредственно с адамантильным радикалом, имеет значительно меньший химический сдвиг (5.88 м.д.), а сигнал 8.24 м.д. соответствует NH протону, связанному с ароматическим кольцом [20].

Значения δ_H зависят не только от структуры молекулы, но и от используемого растворителя.

Схема 1



В ДМСО-*d*₆ сигналы протонов NH претерпевают сильнополюный сдвиг в сравнении с CDCl₃ (для соединения **3a** δ_H 8.09 и 8.94 м.д. [21], а также 8.38 и 9.06 м.д., соответственно, для соединения **3j** δ_H 9.65 и 9.73 м.д., а также 8.98 и 10.28 м.д. соответственно), что может быть связано со значительной ассоциацией мочевины, вызванной образованием межмолекулярных водородных связей в CDCl₃ [22]. В спектрах ЯМР ¹H мочевины **3j**, **3i**, **3l**, **3m** наблюдается спин-спиновое взаимодействие между NH протоном и протонами алкильного мостика между амидной и адамантильной группами. Эти изменения вида сигналов слабополюных протонов NH могут быть связаны с заторможенным вращением вокруг связи C–N.

В спектре ЯМР ¹³C сигнал атома углерода группы C=O проявляется в области 153–157 м.д., причем наибольшие значения установлены у соединений **3c** и **j**, в которых группа NH связана с адамантильным фрагментом через метиленовую группу, а наименьшие значения (153.19 м.д.) – у соединения **3j**, в котором группа NH связана с адамантильным фрагментом через фенильную группу.

Синтезированные нами соединения отличаются между собой по ряду структурных параметров: положению замещения адамантанового фрагмента, строению алкильного заместителя между адамантановым фрагментом и амидной группой, типом гетероциклического заместителя.

Исследованы физические свойства полученных соединений **3a–m** (табл. 1). Для всех мочевины наблюдается тенденция к снижению температуры плавления на 25–82°C при введении между адамантильным фрагментом и группой NH алкильных групп различной степени длины и разветвления, а также при введении в адамантильную группу метильных групп в узловых положениях 3 и 5. В то же время наблюдается увеличение температуры плавления при введении между амидным и адамантильным фрагментами 1,4-фениленовой группы и при замене пиридинового фрагмента на хинолиновый. Температура плавления мочевины **3a** ниже на 35°C температуры плавления 1-(адамантан-1-ил)-3-(фенил-2-ил)мочевины [20]. Коэффициенты липофильности мочевины, содержащих пиридиновый фрагмент, ниже, чем коэффициенты липофильности аналогичных соединений, содержащих фенильный фрагмент (табл. 1). Коэффициенты липофильности соединений **3a–m** увеличиваются при введении в структуру мочевины алкильных и фениленового мостиков между группой NH и адамантильным фрагментом, а также при замене пиридинового фрагмента на хинолиновый. Коэффициент липофильности logP в системе октанол–вода был рассчитан при помощи онлайн сервиса Molinspiration [23].

Для 2 производных пиридина **3a** и **3c** и 2 производных хинолина **3k** и **3m** были получены мо-

Таблица 1. Коэффициенты липофильности и температура плавления синтезированных соединений **3a–m**

Соединение	log <i>P</i>	Т.пл., °С
3a	3.47	204–205
3b	3.32	211–212
3c	3.48	179–180
3d	3.59	132–133
3e	4.74	122–123
3f	5.15	238–240
3g	3.81	207–208
3h	4.72	245–247
3i	4.56	251–252
3j	4.73	224–225
3k	4.84	210–211
3l	5.87	188–189
3m	5.06	231–232
1-Адамантан-1-ил-3-фенилмочевина	4.37	
1-Адамантан-2-ил-3-фенилмочевина	4.22	
1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-фенилмочевина	4.38	

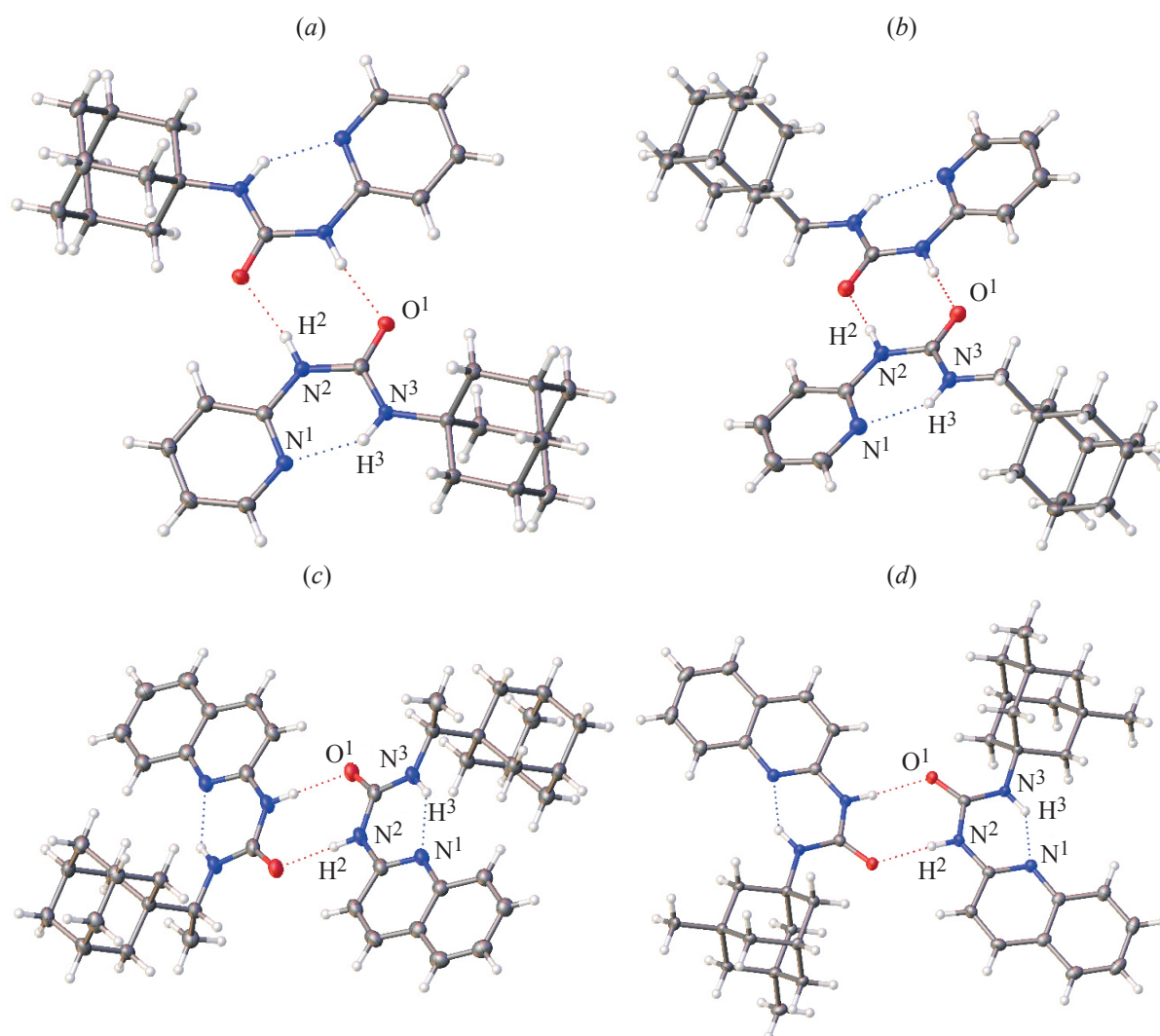
нокристаллы, структуры которых исследовали методом рентгеноструктурного анализа. Во всех 4 случаях молекулы мочевины упакованы в кристалле в виде димеров, связанных межмолекулярными $N^2H^2 \cdots O=C$ водородными связями (см. рисунок). Кроме того, в каждой структуре наблюдаются внутримолекулярные водородные связи с участием атома азота гетероциклического фрагмента ($N^3H^3 \cdots N^1$). Геометрические параметры обсуждаемых водородных связей представлены в табл. 2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance III, рабочая частота 400.13 (1H), 100.61 (^{13}C) МГц, при комнатной температуре. Химические сдвиги измеряли относительно остаточных сигналов протона и атома углерода растворителя: δ_H 7.27 м.д. ($CHCl_3$), δ_H 2.50 м.д. ($DMCO-d_6$), δ_C 77.0 м.д. ($CDCl_3$). Масс-спектры регистрировали на приборе Bruker micrOTOF с ионизацией электрораспылением (ESI), сканирование m/z в диапазоне 50–3000 Да.

Напряжение ионного источника на входе ± 4500 В и на выходе из капилляра ± 70 –150 В. Образцы для анализа растворяли в MeOH. Температуры плавления определены на приборе Electrothermal IA 9300. Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Rikagu XtaLAB Synergy с использованием рентгеновского излучения $CuK\alpha$ ($\lambda = 0.154184$ нм). Решение структур проводили с помощью программы SHELXT (Intrinsic Phasing) [24] и уточняли методом наименьших квадратов SHELXL [25], интегрированными в пакет OLEX2 [26]. Кристаллографические данные представлены в табл. 3. Итоговые кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре структурных данных и доступны по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/retrieving.html

В работе использовали без дополнительной очистки *трет*-бутоксид натрия и коммерческие гидрохлориды аминов фирм Merck и Acros Organics, хлористый метилен и диметилформамид фирмы Вектон. 1,1-Диметил-3-(гетарил)мочевины **2a**, **b** получены по методикам [14, 16]. Для хромато-



Кристаллическая упаковка мочевины **3a** (a), **3c** (b), **3k** (c) и **3m** (d) в виде димеров, связанных водородными связями

графии использовали силикагель Macherey–Nagel 60 M (0.04–0.063 мм).

1-R-3-(Гетарил)мочевины 3a–m (общая методика). К 0.30 ммоль гидрохлорида соответствующего амина в 2 мл CH_2Cl_2 прибавляли 0.30 ммоль

трет-бутоксид натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем фильтровали, фильтрат прибавляли к

Таблица 2. Длина водородных связей в кристаллах мочевины **3a**, **c**, **k**, **m**

Соединение	Длина связи, Å	
	$\text{H}^2 \cdots \text{O}^1$	$\text{H}^3 \cdots \text{N}^1$
3a	2.0232(8)	1.9534(10)
3c	1.9656(7)	1.9932(8)
3k	1.9472(9)	2.0327(10)
3m	1.9350(9)	1.9711(11)

0.25 ммоль соответствующей 1,1-диметил-3-(гетарил)мочевины **2a**, **b**. К реакционной смеси прибавляли 100 мкл ДМФА, выдерживали 4 ч при 90°C (при получении мочевины **3f** – 20 ч). По окончании реакции отгоняли растворитель под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь этилацетат–гексан (EtOAc/гексан, градиент от 50% к чистому EtOAc).

1-(Адамантан-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)мочевина (3a). Синтезирована из 50 мг (0.30 ммоль) соединения **1a**. Выход 68 мг (83%), белый порошок, т.пл. 204–205°C (205–206°C [21]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.69–1.79 м (6H), 2.10–2.19 м (9H), 6.81–6.92 м (2H), 7.53–7.62 м (1H), 8.16 д.д (1H, J 5.1, 1.0 Гц), 8.38 м (1H), 9.06 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 29.61, 36.59, 42.17, 51.04, 112.02, 116.27, 138.01, 145.95, 154.06, 154.87. Масс-спектр (ESI), m/z : 272.1771 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. $[M + \text{H}]^+$ 272.1757.

1-(Адамантан-2-ил)-3-(пиридин-2-ил)мочевина (3b). Синтезирована из 41 мг (0.25 ммоль) соединения **1a**. Выход 48 мг (71%), белый порошок, т.пл. 211–212°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.66–1.74 м (2H), 1.80 с (2H), 1.91 с (6H), 1.98–2.09 м (4H), 4.13 д (1H, J 7.8 Гц), 6.81–6.92 м (2H), 7.56–7.64 м (1H), 8.22 д.д (1H, J 5.2, 1.9 Гц), 8.27 с (1H), 9.85 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.28, 27.54, 32.24, 32.55, 37.23, 37.77, 53.99, 112.11, 116.43, 138.14, 146.11, 153.94, 155.46. Масс-спектр (ESI), m/z : 272.1740 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. $[M + \text{H}]^+$ 272.1757.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-(пиридин-2-ил)мочевина (3c). Синтезирована из 41 мг (0.25 ммоль) соединения **1a**. Выход 47 мг (66%), белый порошок, т.пл. 179–180°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.57–1.63 м (6H), 1.64–1.79 м (6H), 1.96–2.06 м (3H), 3.12 д (2H, J 5.9 Гц), 6.79–6.91 м (2H), 7.56–7.64 м (1H), 8.20 д (1H, J 4.8 Гц), 8.33 с (1H), 9.43 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.37, 33.82, 37.07, 40.38, 51.79, 112.16, 116.42, 138.10, 146.00, 153.90, 156.80. Масс-спектр (ESI), m/z : 286.1906 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. $[M + \text{H}]^+$ 286.1914.

1-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)мочевина (3d). Синтезирована из 41 мг (0.25 ммоль) соединения **1a**. Выход 40 мг (53%), белый порошок, т.пл. 132–133°C. Спектр ЯМР ^1H ,

δ , м.д.: 0.90 с (6H), 1.16–1.27 м (2H), 1.48–1.31 м (4H), 1.71–1.85 м (4H), 2.02–1.96 м (2H), 2.19 квинтет (1H, J 3.2 Гц), 6.88–6.82 м (1H), 6.90 д (1H, J 8.3 Гц), 7.60–7.53 м (1H), 8.17 д.д (1H, J 5.2, 1.2 Гц), 8.40 с (1H), 8.98 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 30.23, 30.26, 32.44, 40.64, 42.87, 48.16, 50.84, 52.68, 112.02, 116.35, 138.01, 146.00, 153.97, 154.84. Масс-спектр (ESI), m/z : 300.2071 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$. $[M + \text{H}]^+$ 300.2070.

1-[(Адамантан-1-ил)бутан-2-ил]-3-(пиридин-2-ил)мочевина (3e). Синтезирована из 41 мг (0.25 ммоль) соединения **1a**. Выход 76 мг (93%), белый порошок, т.пл. 122–123°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.96 т (3H, J 7.4 Гц), 1.29–1.37 м (2H), 1.54–1.73 м (14H), 1.88–1.96 м (3H), 3.98–4.11 м (1H), 6.79–6.88 м (1H), 6.88–6.98 м (1H), 7.50–7.62 м (1H), 8.17 д.д (1H, J 5.2, 1.8 Гц), 8.97–9.32 м (2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.03, 28.73, 30.84, 32.48, 37.07, 42.80, 46.55, 50.01, 112.05, 116.29, 137.92, 145.99, 153.95, 155.53. Масс-спектр (ESI), m/z : 328.2400 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$. $[M + \text{H}]^+$ 328.2383.

1-[(4-Адамантан-1-ил)фенил]-3-(пиридин-2-ил)мочевина (3f). Синтезирована из 41 мг (0.25 ммоль) соединения **1a**. Выход 59 мг (68%), белый порошок, т.пл. 238–240°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.70–1.88 м (6H), 1.89–2.03 м (6H), 2.09–2.20 м (3H), 6.85 д (1H, J 8.3 Гц), 6.96 д.д (1H, J 7.3, 5.1 Гц), 7.32–7.41 м (2H), 7.51–7.60 м (2H), 7.63–7.71 м (1H), 8.00 с (1H), 8.28 д.д (1H, J 5.1, 1.9 Гц), 11.64 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 29.00, 35.84, 36.83, 43.28, 111.90, 117.16, 120.29, 125.34, 135.78, 138.62, 146.12, 146.77, 152.90, 153.19. Масс-спектр (ESI), m/z : 348.2061 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$. $[M + \text{H}]^+$ 328.2383.

1-[1-(Адамантан-1-ил)этил]-3-(пиридин-2-ил)мочевина (3g). Синтезирована из 41 мг (0.25 ммоль) соединения **1a**. Выход 69 мг (93%), белый порошок, т.пл. 207–208°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.16 д (3H, J 6.8 Гц), 1.59–1.77 м (12H), 2.06–1.97 м (3H), 3.66–3.76 м (1H), 6.93–6.83 м (2H), 7.55–7.64 м (1H), 8.20 д.д (1H, J 5.1, 1.8 Гц), 8.63 с (1H), 9.38 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.95, 28.48, 36.02, 37.20, 38.63, 54.32, 111.92, 116.40, 138.13, 146.08, 153.85, 155.88. Масс-спектр (ESI), m/z : 300.2071 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$. $[M + \text{H}]^+$ 300.2070.

Таблица 3. Основные кристаллографические данные, параметры рентгеноструктурных экспериментов и уточнения для соединений **3a**, **c**, **k**, **m**

Параметр	Соединение			
	3a (CJL-495)	3c (CJL-499)	3k (CJL-527)	3m (CJL-530)
<i>M</i>	271.36	285.38	349.46	349.46
Температура, К	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)
Размер кристалла, мм	0.24×0.10×0.08	0.30×0.26×0.10	0.12×0.08×0.02	0.16×0.08×0.04
Сингония	моноклинная	моноклинная	моноклинная	моноклинная
Группа симметрии	<i>P2₁/n</i>	<i>I2/a</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/c</i>
<i>a</i> , Å	11.5122(2)	9.66810(10)	13.0659(2)	11.6726(2)
<i>b</i> , Å	6.67830(10)	9.19300(10)	7.93270(10)	17.5538(2)
<i>c</i> , Å	18.7959(3)	34.2428(3)	18.1863(3)	9.11350(10)
α , град	90	90	90	90
β , град	100.701(2)	96.9730(10)	98.9660(10)	92.4640(10)
γ , град	90	90	90	90
<i>V</i> , Å ³	1419.93(4)	3020.95(5)	1861.94(5)	1865.62(4)
<i>Z</i>	4	8	4	4
$\rho_{\text{выч}}$, г/см ³	1.269	1.255	1.247	1.244
μ , мм ⁻¹	0.641	0.627	0.605	0.604
<i>F</i> (000)	584.0	1232.0	752.0	752.0
Излучение	CuK α (λ 1.54184)	CuK α (λ 1.54184)	CuK α (λ 1.54184)	CuK α (λ 1.54184)
Область сканирования по 2 Θ , град	от 8.374 до 159.116	от 5.2 до 159.922	от 7.786 до 159.958	от 7.58 до 159.428
Интервалы индексов	$-14 \leq h \leq 14$ $-8 \leq k \leq 6$ $-23 \leq l \leq 23$	$-10 \leq h \leq 12$ $-11 \leq k \leq 11$ $-43 \leq l \leq 43$	$-16 \leq h \leq 16$ $-9 \leq k \leq 9$ $-23 \leq l \leq 21$	$-14 \leq h \leq 14$ $-22 \leq k \leq 17$ $-11 \leq l \leq 11$
Число измеренных отражений	10592	11942	13751	13599
Число независимых отражений	2976	3172	3879	3894
<i>R</i> _{int} (<i>R</i> _{sigma})	0.0433 (0.0444)	0.0175 (0.0140)	0.0365 (0.0365)	0.0341 (0.0370)
GOOF	1.054	1.034	1.059	1.065
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> ≥ 2 σ (<i>I</i>)]	0.0428	0.0345	0.0403	0.0440
<i>wR</i> ₂ (по всем <i>I</i>)	0.1058	0.0911	0.1008	0.1184
<i>R</i> (все данные)	<i>R</i> ₁ 0.0511 <i>wR</i> ₂ 0.1100	<i>R</i> ₁ 0.0353 <i>wR</i> ₂ 0.0920	<i>R</i> ₁ 0.0477 <i>wR</i> ₂ 0.1047	<i>R</i> ₁ 0.0493 <i>wR</i> ₂ 0.1232
$\Delta\rho_{\text{макс}}/\Delta\rho_{\text{мин}}$, eÅ ⁻³	0.29/–0.24	0.18/–0.26	0.23/–0.26	0.29/–0.23
CCDC	2178508	2178509	2178510	2178511

1-(Адамантан-1-ил)-3-(хинолин-2-ил)мочевина (3h). Синтезирована из 54 мг (0.25 ммоль) соединения **1b**. Выход 55 мг (68%), белый порошок, т.пл. 245–247°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.70–1.89 м (6H), 2.15–2.22 м (3H), 2.21–2.31 м (6H), 6.93 д (1H, J 8.8 Гц), 7.40 т (1H, J 7.5 Гц), 7.61–7.68 м (1H), 7.67–7.79 м (2H), 8.01 д (1H, J 8.8 Гц), 8.53 с (1H), 10.23 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 29.64, 36.62, 42.12, 51.35, 113.53, 124.27, 124.34, 126.56, 127.54, 129.94, 138.19, 145.42, 152.53, 154.45. Масс-спектр (ESI), m/z : 322.1917 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. $[M + \text{H}]^+$ 322.1914.

1-(Адамантан-2-ил)-3-(хинолин-2-ил)мочевина (3i). Синтезирована из 54 мг (0.25 ммоль) соединения **1b**. Выход 77 мг (95%), белый порошок, т.пл. 251–252°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.77–1.88 м (4H), 1.9–2.01 м (5H), 2.02–2.08 м (1H), 2.09–2.16 м (2H), 2.24 д (2H, J 13.1 Гц), 4.22–4.29 м (1H), 6.97 д (1H, J 8.8 Гц), 7.42 т (1H, J 7.5 Гц), 7.63–7.70 м (1H), 7.70–7.80 м (2H), 8.04 д (1H, J 8.8 Гц), 8.73 с (1H), 10.74 д (1H, J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.33, 27.61, 32.51, 32.67, 37.23, 37.82, 54.19, 113.83, 124.30, 124.47, 126.47, 127.63, 130.04, 138.26, 145.49, 152.67, 155.44. Масс-спектр (ESI), m/z : 322.1917 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. $[M + \text{H}]^+$ 322.1914.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-(хинолин-2-ил)мочевина (3j). Синтезирована из 54 мг (0.25 ммоль) соединения **1b**. Выход 79 мг (95%), белый порошок, т.пл. 224–225°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.68–1.82 м (12H), 2.04–2.12 м (3H), 3.23 д (2H, J 5.7 Гц), 7.00 д (1H, J 8.8 Гц), 7.39–7.45 м (1H), 7.63–7.70 м (1H), 7.73 д (1H, J 8.1 Гц), 7.78 д (1H, J 8.4 Гц), 8.03 д (1H, J 8.8 Гц), 8.98 с (1H), 10.28 т (1H, J 5.9 Гц). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.56–1.67 м (9H), 1.67–1.75 м (3H), 1.96–2.02 м (3H), 3.01 д (2H, J 5.7 Гц), 7.25 д (1H, J 8.9 Гц), 7.42 д.д.д (1H, J 8.1, 5.9, 2.2 Гц), 7.63–7.73 м (2H), 7.84 д (J 7.9 Гц), 8.21 д (1H, J 8.9 Гц), 9.65 уш.с (1H), 9.73 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.42, 33.75, 37.12, 40.55, 52.10, 113.96, 124.24, 124.49, 126.47, 127.62, 129.97, 138.16, 145.49, 152.75, 156.94. Масс-спектр (ESI), m/z : 336.2074 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$. $[M + \text{H}]^+$ 336.2070.

1-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-3-(хинолин-2-ил)мочевина (3k). Синтезирована из 54 мг (0.25 ммоль) соединения **1b**. Выход 65 мг (74%),

белый порошок, т.пл. 210–211°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.95 с (6H), 1.19–1.32 м (2H), 1.35–1.53 м (4H), 1.83–1.95 м (4H), 2.04–2.11 м (2H), 2.25 п (1H, J 3.2 Гц), 6.88 д (1H, J 8.8 Гц), 7.37–7.44 м (1H), 7.62–7.68 м (1H), 7.68–7.76 м (2H), 8.00 д (1H, J 8.8 Гц), 8.12 с (1H), 10.17 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 30.29, 30.33, 32.47, 40.64, 42.93, 48.08, 50.87, 52.97, 113.75, 124.22, 124.36, 126.53, 127.54, 129.87, 138.03, 145.42, 152.69, 154.90. Масс-спектр (ESI), m/z : 350.2235 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. $[M + \text{H}]^+$ 350.2227.

1-[(Адамантан-1-ил)бутан-2-ил]-3-(хинолин-2-ил)мочевина (3l). Синтезирована из 18 мг (0.084 ммоль) соединения **1b**. Выход 28 мг (89%), белый порошок, т.пл. 188–189°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.03 т (3H, J 7.4 Гц), 1.39–1.52 м (2H), 1.62–1.73 м (14H), 1.90–2.00 м (3H), 4.08–4.19 м (1H), 7.00 д (1H, J 8.8 Гц), 7.41 т (1H, J 7.5 Гц), 7.63–7.69 м (1H), 7.72 д (1H, J 8.0 Гц), 7.77 д (1H, J 8.4 Гц), 8.00 д (1H, J 8.8 Гц), 9.10 с (1H), 10.16 д (1H, J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.92, 28.73, 30.76, 32.54, 37.07, 42.91, 46.70, 50.06, 113.98, 124.16, 124.46, 126.57, 127.56, 129.86, 137.96, 145.55, 152.79, 155.77. Масс-спектр (ESI), m/z : 378.2528 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$. $[M + \text{H}]^+$ 378.2540.

1-[(Адамантан-1-ил)этил]-3-(хинолин-2-ил)мочевина (3m). Синтезирована из 30 мг (0.14 ммоль) соединения **1b**. Выход 46 мг (94%), белый порошок, т.пл. 231–232°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.26 д (3H, J 6.8 Гц), 1.76 п (12H, J 11.3 Гц), 2.03–2.12 м (3H), 3.80 д.к (1H, J 9.1, 6.8 Гц), 7.00 д (1H, J 8.8 Гц), 7.41 т (1H, J 7.5 Гц), 7.63–7.69 м (1H), 7.72 д.д (1H, J 8.1, 1.4 Гц), 7.78 д (1H, J 8.3 Гц), 8.03 д (1H, J 8.9 Гц), 8.99 с (1H), 10.27 д (1H, J 9.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.02, 28.51, 36.03, 37.23, 38.77, 54.73, 113.81, 124.24, 124.45, 126.44, 127.62, 130.00, 138.19, 145.53, 152.70, 156.07. Масс-спектр (ESI), m/z : 350.2235 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. $[M + \text{H}]^+$ 350.2227.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакцией 1,1-диметил-3-(гетарил)мочевин с гидрохлоридами аминов синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочеви́н, содержащих пиридиновую (хинолиновую) и липофильную адамантановую структуры (13 соединений, выходы 53–94%). Установлено влияние структурных фак-

торов синтезированных 1,3-замещенных мочеви́н на температуру плавления и коэффициенты липофильности ($\log P$).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ресурсных центров СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования» и «Методы анализа состава вещества».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-13-00008).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Байкова Светлана Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7943-7525>

Байков Сергей Валентинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8912-5816>

Петров Александр Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-5122>

Бурмистров Владимир Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8547-9166>

Боярский Вадим Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6038-0872>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Korkmaz H. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg.* **2021**, 28, 171–175. doi 10.17343/sdutfd.904540
- Schopman J.E., Simon A.C.R., Hoefnagel S.J.M., Hoekstra J.B.L., Scholten R.J.P.M., Holleman F. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2014**, 30, 11–22. doi 10.1002/dmrr.2470
- Brown J.R., North E.J., Hurdle J.G., Morisseau C., Scarborough J.S., Sun D., Korduláková J., Scherman M.S., Jones V., Grzegorzewicz A., Crew R.M., Jackson M., McNeil M.R., Lee R.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5585–5595. doi 10.1016/j.bmc.2011.07.034
- Dorrance A.M., Rupp N., Pollock D.M., Newman J.W., Hammock B.D., Imig J.D. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2005**, 46, 842–848. doi 10.1097/01.fjc.0000189600.74157.6d
- Hwang S.H., Weeksler 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
- Hiesinger K., Wagner K.M., Hammock B.D., Proschak E., Hwang S.H. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2019**, 140, 31–39. doi 10.1016/j.prostaglandins.2018.12.003
- Imig J.D., Zhao X., Zaharis C.Z., Olearczyk J.J., Pollock D.M., Newman J.W., Kim I.-H., Watanabe T., Hammock B.D. *Hypertension.* **2005**, 46, 975–981. doi 10.1161/01.HYP.0000176237.74820.75
- Das Mahapatra A., Choubey R., Datta B. *Molecules.* **2020**, 25, 5488. doi 10.3390/molecules25235488
- Wagner K.M., McReynolds C.B., Schmidt W.K., Hammock B.D. *Pharmacol. Ther.* **2017**, 180, 62–76. doi 10.1016/j.pharmthera.2017.06.006
- Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* **2018**, 76, 510–527. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024
- Morisseau C., Hammock B.D. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2013**, 53, 37–58. doi 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140244
- Burmistrov V., Morisseau C., Karlov D., Pitushkin D., Vernigora A., Rasskazova E., Butov G. M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, 30, 127430. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127430
- Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3516–36142. doi 10.1021/cr100264t
- Rassadin V.A., Zimin D.P., Raskil'dina G.Z., Ivanov A.Y., Boyarskiy V.P., Zlotskii S.S., Kukushkin V.Y. *Green Chem.* **2016**, 18, 6630–6636. doi 10.1039/C6GC02556K
- Geyl K., Baykov S., Tarasenko M., Zelenkov L.E., Matveevskaya V., Boyarskiy V.P. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 151108. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151108
- Kasatkina S.O., Geyl K.K., Baykov S.V., Boyarskaya I.A., Boyarskiy V.P. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 6059–6065. doi 10.1039/D1OB00783A
- Baykov S., Mikherdov A., Novikov A., Geyl K., Tarasenko M., Gureev M., Boyarskiy V. *Molecules.* **2021**, 26, 5672. doi 10.3390/molecules26185672
- Kasatkina S.O., Geyl K.K., Baykov S.V., Novikov M.S., Boyarskiy V.P. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 1295–1304. doi 10.1002/adsc.202101490
- Baykova S.O., Geyl K.K., Baykov S.V., Boyarskiy V.P. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 7633. doi 10.3390/ijms24087633
- Zhu X., Xu M., Sun J., Guo D., Zhang Y., Zhou S., Wang S. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 5213–5218. doi 10.1002/ejoc.202100932

21. North E.J., Scherman M.S., Bruhn D.F., Scarborough J.S., Maddox M.M., Jones V., Grzegorzewicz A., Yang L., Hess T., Morisseau C., Jackson M., McNeil M.R., Lee R.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2587–2599. doi 10.1016/j.bmc.2013.02.028
22. Abraham R.J., Griffiths L., Perez M. *Magn. Reson. Chem.* **2014**, *52*, 395–408. doi 10.1002/mrc.4079
23. Molinspiration Chemoinformatic Software, URL: <https://www.molinspiration.com/>
24. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
25. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
26. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas Bearing Adamantyl and Pyridin(quinolin)yl Moieties

S. O. Baykova^a, S. V. Baykov^a, A. A. Petrov^{a, *}, V. V. Bumistrov^b, and V. P. Boyarskiy^{a, **}

^a St Petersburg State University, Institute of Chemistry, Universitetskaya nab. 7–9, St. Petersburg, 199034 Russia

^b Volgograd State Technical University, prosp. Lenina, 28, Volgograd, 400005 Russia

*e-mail: aap1947@yandex.ru

**e-mail: v.boiarskii@spbu.ru

Received June 21, 2022; revised July 11, 2022; accepted July 12, 2022

A series of 1,3-disubstituted ureas containing pyridine (quinoline) and lipophilic adamantane moieties was synthesized by the reaction of 1,1-dimethyl-3-(hetaryl)ureas with amine hydrochlorides (13 compounds, 53–94% yields). The synthesized compounds differ from each other in the substitution position of the adamantane fragment, the structure of the alkyl linker between the adamantane fragment and the amide group, and the type of heterocyclic substituent. They are potentially targeted inhibitors of human soluble epoxide hydrolase (sEH).

Keywords: adamantane, *N*-hetarylureas, masked isocyanates, soluble epoxide hydrolase