

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ. XX¹. 1-[(3,5-ДИФТОРАДАМАНТАН-1-ИЛ)]-3-R-МОЧЕВИНЫ И СИММЕТРИЧНЫЕ ДИМОЧЕВИНЫ

© 2024 г. Б. П. Гладких^a, Д. В. Данилов^a, В. С. Дьяченко^{a, b},
В. В. Бурмистров^a, Г. М. Бутов^{a, b, *}, И. А. Новаков^a

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

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

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

Поступила в редакцию 04.12.2023 г.

После доработки 18.12.2023 г.

Принята к публикации 20.12.2023 г.

Разработан способ получения (3,5-дифторадамантан-1-ил)изоцианата из 3,5-дифторадамантан-1 карбоновой кислоты и дифенилфосфорил азиды с использованием на одной из стадий синтеза нового фторирующего агента — реактива Исикавы. Реакцией (3,5-дифторадамантан-1-ил)изоцианата с алифатическими диаминами и *транс*-4-амино(циклогексилокси)бензойной кислотой синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины и димочевины с выходами 43–96%. Гидролизом (3,5-дифторадамантан-1-ил)изоцианата в присутствии каталитических количеств DBU получена симметричная 1,3-бис(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина с выходом 47%. Установлено влияние количества атомов фтора в адамантильном заместителе на температуру плавления и липофильность мочевины, что позволяет целенаправленно регулировать эти важные свойства мочевины как потенциальных ингибиторов ферментов.

Ключевые слова: производные адамантана, изоцианат, мочевина, фтор, растворимая эпоксидгидролаза, hsEH

DOI: 10.31857/S0514749224070033, EDN: RCDDRJ

ВВЕДЕНИЕ

Ввиду своего размера и электронной конфигурации, атом фтора является изостером не только атома водорода и метильной группы, но также и неподеленной пары электронов, и в некоторых случаях может заменять карбонильную и нитрильную группу [2]. Неудивительно, что введение атомов фтора стало популярным подходом в медицинской химии [3].

Введение атомов фтора в узловые положения адамантильного фрагмента могут устранить ряд фармакокинетических недостатков соединений, не содержащих таких атомов. Например, быстрый метаболизм *in vivo* адамантилсодержащих ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы (sEH) [4] уреидного типа и их структурных аналогов [5, 6] связан с быстрым метаболизмом узловых положений адамантана под действием цитохромов P450 [7]. Соединения, содержащие в своей структуре 3-фтор-адамантильный (рис. 1, А) или 3,5,7-трифторада-

¹Сообщение XIX см. [1].

мантильный фрагмент (рис. 1, **B**), были в первой группе кандидатов на клинические исследования блокаторов sEH, так как обладали меньшей активностью по сравнению с нефторированным аналогом (рис. 1, **C**) [8]. Однако в качестве основного кандидата было выбрано соединение **AR9281** (рис. 1, **C**), содержащее незамещенный адамантильный заместитель. Хотя ингибирующая активность **AR9281** была в 7 раз выше, чем 3-фторадамантильного (**A**) аналога, и в 15 раз выше, чем 3,5,7-трифторадамантильного (**B**) аналога, проблемы с быстрым метаболизмом в итоге привели к провалу испытаний.

В другом исследовании, посвященном разработке антагонистов рецептора P2X₇ на основе адамантилсодержащих бензамидов (рис. 2), проводилось всестороннее сравнение свойств соединений при последовательной замене всех атомов водорода в узловых положениях адамантильного фрагмента на атомы фтора (рис. 2, **D**, **E**, **H**) [9]. Установлено, что соединение, содержащее 3,5,7-триметиладамантильный фрагмент (рис. 2, **H**), в 4–8 раз более стабильно в различных органах и тканях и в 5–8 раз более устойчиво к действию цитохромов CYP1A2, CYP2C9 и CYP2C19, чем незамещенный аналог. Однако, как и в случае ингибиторов hsEH, наблю-

далось снижение активности более чем в 3 раза при переходе от незамещенного адамантильного заместителя к 3,5,7-трифторадамантильному (**H**).

Таким образом, введение атомов фтора в адамантильный фрагмент позволяет регулировать фармакокинетические параметры молекулы и ее биологическую активность. В связи с этим представляет интерес синтез и исследование свойств соединений, содержащих от 2 и более атомов фтора в узловых положениях адамантана. Ранее нами были получены 1,3-дизамещенные мочевины и симметричные димочевины, содержащие 3-фторадамантильный фрагмент [10, 11]. Такие мочевины проявили в отношении sEH очень высокую ингибирующую активность, значения которой для некоторых соединений находились за пределами измерений в 0.04 нмоль/л. В связи с этим данная работа посвящена синтезу и исследованию свойств симметричных мочевины и димочевина, содержащих 3,5-дифторадамантильный заместитель.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Используемая в работе схема синтеза целевых соединений, основанная на последовательном окислении адамантильной группы в узловых поло-

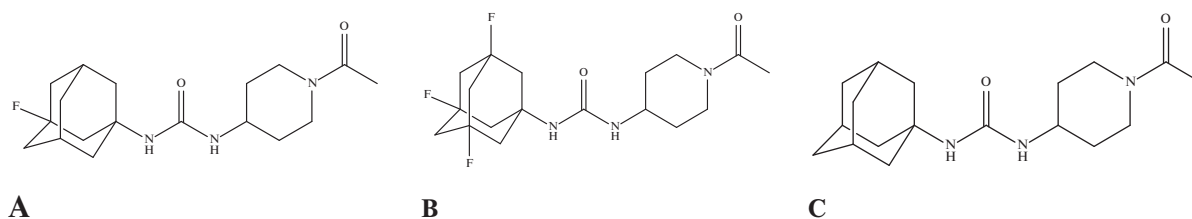


Рис. 1. 1-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-3-адамантан-1-илмочевина (**A**) и ее фторированные аналоги (**B**, **C**) — соединения — кандидаты на клинические исследования

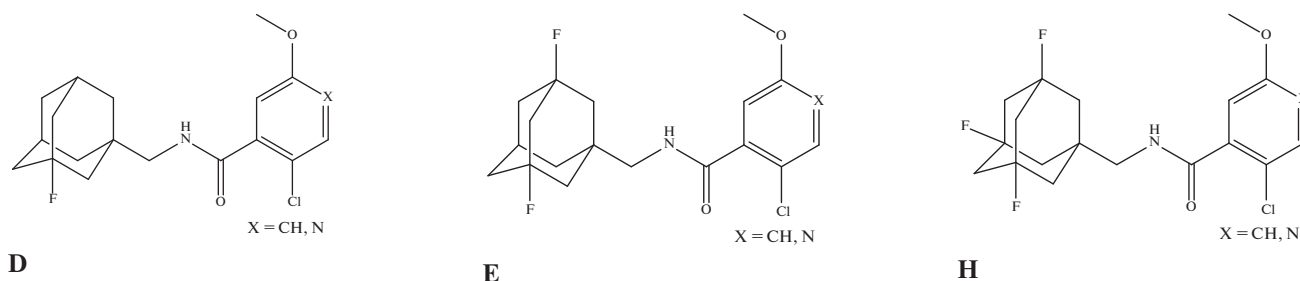


Рис. 2. Структуры антагонистов рецептора P2X₇, содержащих адамантильный заместитель

жениях и ее дальнейшего фторирования, опирается на метод из литературы [9, 12], однако имеет ряд усовершенствований. Прежде всего, фторирующий реагент трифторид диэтиламиносеры (DAST), который требовал предварительного охлаждения реакционной массы до -78°C , был заменен на *N,N*-диэтил-1,1,2,3,3,3-гексафторпропиламин (реагент Исикавы), что позволило проводить реакцию в мягких условиях.

На первой стадии 3-фтор(адамантан-1-ил)карбоновую кислоту (**1**) окисляли перманганатом калия в щелочной среде до [3-фтор-5-гидрокси(адамантан-1-ил)]карбоновой кислоты (**2**) (схема 1). Хотя выход на данной стадии составляет 45%, нам удалось разделить продукт реакции от примеси исходной кислоты **1**. Метод разделения основан на различной растворимости соединений **1** и **2** в системе этилацетат–метанол (20 : 1). Продукт реакции выпадал в осадок при концентрировании раствора и затем доочищался перекристаллизацией, а оставшаяся в растворе кислота **1** затем повторно вводили в реакцию окисления.

Полученную кислоту **2** действием реагента Исикавы (смесь *N,N*-диэтил-(1,1,2,3,3,3-гек-

сафлорпропил)амины и *N,N*-диэтил-(*E*)-пентафторпропенамина) переводили в фторангидрид 3,5-дифтор(адамантан-1-ил)карбоновой кислоты (**3**), (схема 2), который без выделения и очистки гидролизали до 3,5-дифтор(адамантан-1-ил)карбоновой кислоты (**4**).

Обработкой кислоты **4** эквимольными количествами дифенилфосфорилазида (DPPA) и эквимольным количеством триэтиламина был синтезирован (3,5-дифторадамантан-1-ил)изоцианат (**5**) с выходом 86% (схема 3).

Для синтеза 1,3-дизамещенных димочевин **7a–i** из изоцианата **5** были выбраны алифатические диаминны **6a–i** (схема 4), а также амин, на основе которого ранее получены наиболее активные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы человека [4] – *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойная кислота (**6j**, схема 5). Ингибирующая активность димочевин в отношении sEH неоднократно подтверждалась ранее [6].

Характеристики синтезированных 1,3-дизамещенных димочевин **7a–k** и мочевины **7j–k** представлены в таблице.

Схема 1

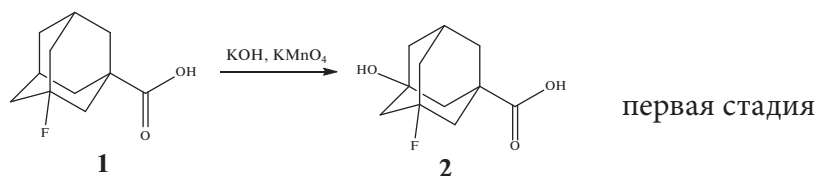


Схема 2

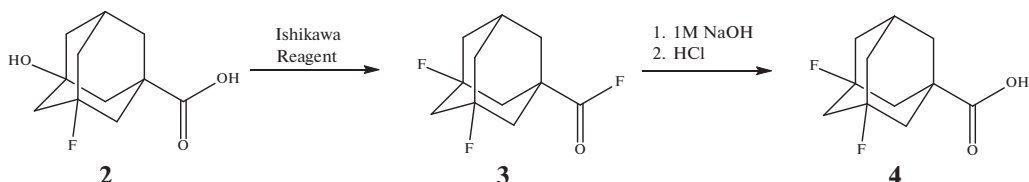


Схема 3

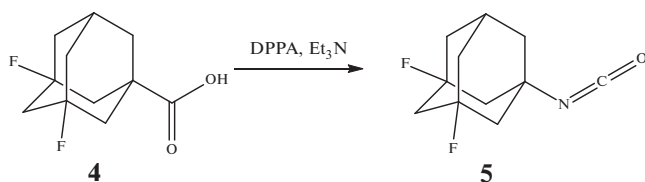


Схема 4

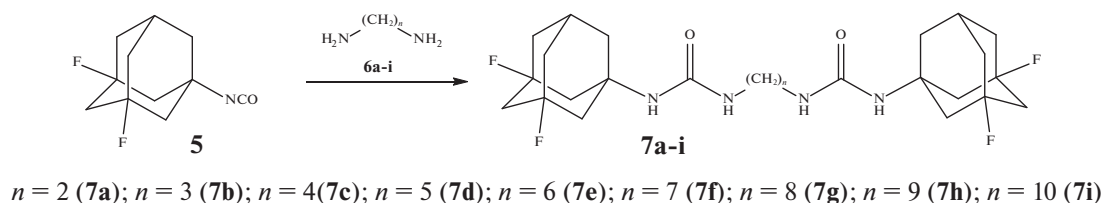
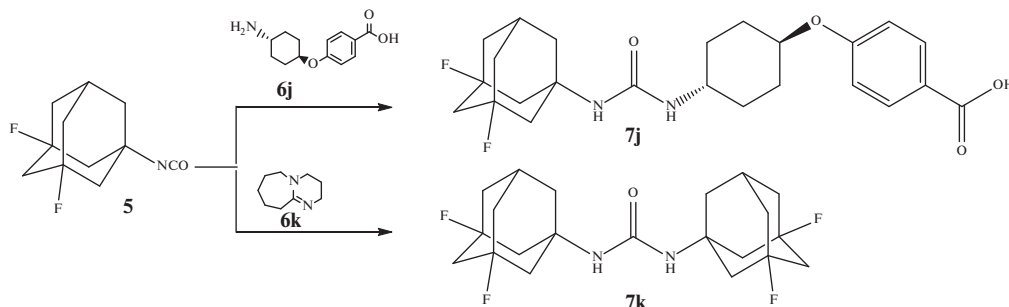


Схема 5


 Таблица. Коэффициенты липофильности, температура плавления и выходы синтезированных соединений **7a–k**

Соединение	n	Mr	logP*	$t_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Выход, %
7a	2	486	4.24	329–330	96
7b	3	500	4.51	261–262	67
7c	4	514	4.78	251–252	43
7d	5	528	5.29	254–255	60
7e	6	542	5.79	234–235	66
7f	7	556	6.30	245–246	64
7g	8	570	6.80	256–257	72
7h	9	584	7.31	193–194	73
7i	10	598	7.82	164–165	72
7j		448	4.79	301–302	72
7k		400	4.81	246–247	47

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

Структуру полученных соединений подтверждали методами ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{13}C , ^{19}F , и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H соединений **7b–i** химический сдвиг протонов NH, расположенных ближе к адамантильному фрагменту, находится в области 5.91 ± 0.1 м.д. и смещается в более

сильное поле с увеличением спейсера между мочевиными группами. Сигнал протонов NH, связанных с метиленовыми мостиками $-(\text{CH}_2)_n-$ между мочевиными группами, также уходит в более сильное поле по мере увеличения n (от 5.76 м.д. для $n = 2$ до 5.72 м.д. для $n = 10$).

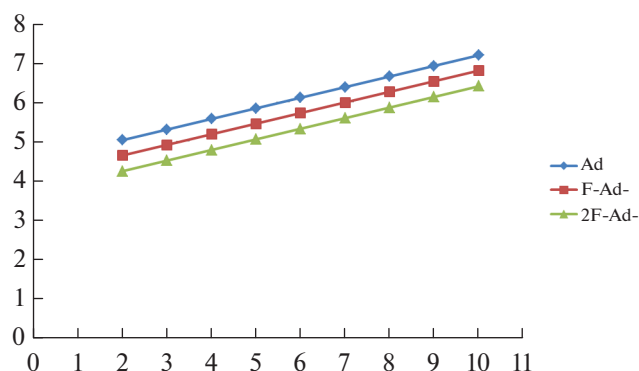


Рис. 3. Зависимость $\log P$ (ось Y) от числа метиленовых мостиков n (ось X) в димочевинах при различном содержании атомов фтора в адамантильном заместителе

В спектрах ЯМР ^{19}F атомы фтора в адамантильном фрагменте соединений **7a–k** характеризуются сигналом в области -134.97 ± 0.05 м.д. Ранее это наблюдалась и для других классов соединений (кислоты, эфиры, амиды и амины), содержащие 3,5-дифторадамантильный заместитель [9].

Рассчитанный коэффициент липофильности $\log P$ для димочевин **7a–i** находится в пределах 4.24–7.82. Значения липофильности снижаются на 0.2 единицы при введении каждого последующего атома фтора в молекулу. Так коэффициент липофильности 1,1'-(этан-1,2-диил)бис(3-(адамантан-1-ил)мочевины) равен 5.03 [13], 1,1'-(этан-1,2-диил)бис(3-(3-фторадамантан-1-ил)мочевины) — 4.64 [11], а 1,1'-(этан-1,2-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевины) составляет 4.24. На рис. 3 представлены теоретические зависимости $\log P$ от числа метиленовых мостиков n в димочевинах. Из рис. 3 видно, что значения $\log P$ снижаются при последовательном введении атомов фтора, что будет, вероятно, способствовать увеличению растворимости соединений в воде.

Температуры плавления димочевин **6a–i** находятся в пределах 164–330 °С. При изменении длины n метиленового спейсера, связывающего мочевиные группы, от 2 до 3 метиленовых звеньев температура плавления снижается на 68 °С. При $n = 3–8$ температура плавления практически не изменяется и составляет 251 ± 16 °С, а при увеличении n до 9 и 10 наблюдается снижение температуры плавления на 63 и 29 °С соответственно.

Как видно из рис. 4, с введением второго атома фтора температура плавления мочевины увеличивается по сравнению с аналогами, содержащими один атом фтора, с общей тенденцией снижения при увеличении длины метиленовых мостиков.

Защита узловых положений адамантана атомами фтора, вероятно, будет способствовать метаболической устойчивости и снижению образования метаболитов в организме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные триэтиламин (BioUltra $\geq 99.5\%$, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2), 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), 1,9-диаминононан (98%, CAS 646-24-2), 1,10-диаминодекан (97%, CAS 646-25-3) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; *N,N*-диэтил-1,1,2,3,3,3-гексафторпропиламин (CAS 309-88-6) производства фирмы «Fluorochem» использовали без очистки. *транс*-4-Амино-(циклогексилокси)бензойная кислота получена по методике из литературы [4].

Строение полученных соединений подтверждали методами ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F -спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре «Agilent GC 7820A/MSD 5975».

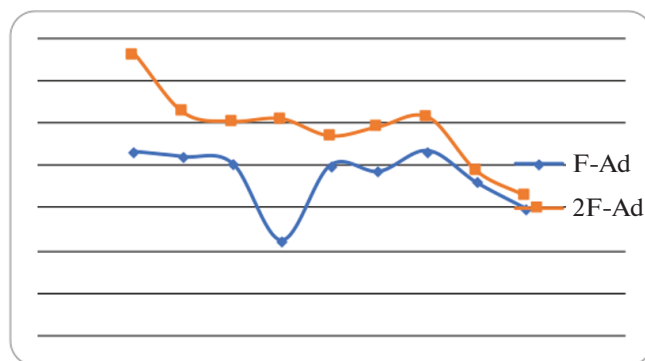


Рис. 4. Зависимость температуры плавления от числа метиленовых мостиков n в димочевинах при различном содержании атомов фтора в адамантильном заместителе F-Ad [11]

(Agilent Technologies, США) и «Advion expression» (Advion Inc., США) в режиме full scan (ESI). Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F записывали на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе ДМСО- d_6 ; калибровали по остаточным сигналам растворителя. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

3-Фтор-5-гидрокси(адамantan-1-ил)карбоновая кислота (2). К раствору 3.1 г (55 ммоль) КОН в 300 мл воды добавляли 8.0 г (50 ммоль) KMnO_4 . После нагревания полученного раствора до 50°C порционно прибавляли 10 г (50 ммоль) 3-фтор(адамantan-1-ил)карбоновой кислоты (1). Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали при этой температуре в течение 5 ч. После охлаждения добавляли 6 н. соляную кислоту до pH 8.0–9.0, а затем гидросульфит натрия. Выпавшую непрореагировавшую кислоту 1 отфильтровывали, фильтрат насыщали хлоридом натрия. Продукт дважды экстрагировали смесью растворителей (этилацетат–метанол, 20 : 1) с последующим отделением и концентрированием органического слоя. Выпавший осадок–сырец содержал 85% целевого продукта 2, 8% исходной кислоты 1 и 7% 3-гидрокси(адамantan-1-ил)карбоновой кислоты. Чистую кислоту 2 получали перекристаллизацией сырца из этанола. Выход 4.86 г (22.7 ммоль, 45%). Непрореагировавшую кислоту 1 повторно вводили в реакцию окисления с получением еще 4.75 г (22.2 ммоль, 44%) кислоты 2. Т.пл. $140\text{--}141^\circ\text{C}$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 214 (38.0%, $[\text{M}]$), 196 (12.0%, $[\text{M}-\text{F}]^+$), 169 (100%, $[\text{M}-\text{COOH}]^+$), 152 (16.0%, $[\text{Ad}-\text{F}]^+$). Найдено, %: C 61.70; H 7.10. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FO}_3$. Вычислено, %: C 61.67; H 7.06. M 214.24.

3,5-Дифтор(адамantan-1-ил)карбоновая кислота (4). К раствору 16.5 г (0.074 моль) реагента Исикавы в 100 мл дихлорметана в течение 1 ч при температуре $0\text{--}5^\circ\text{C}$ и перемешивании порционно прибавляли 3-фтор-5-гидрокси-1-адамантилкарбоновую кислоту (2) (8 г, 0.037 моль). Затем после добавления кислоты 2 реакционную смесь перемешивали еще в течение 2 ч. После чего органический слой упаривали, концентрируя полученный фторангидрид 3. Полученный фторангидрид без выделения и очист-

ки суспендировали в 1 М водном растворе NaOH (100 мл) и перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. Полученный раствор промывали дихлорметаном (100 мл) и подкисляли соляной кислотой до pH 1.0. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (200 мл) и сушили. Далее кислоту 4 перекристаллизовывали из системы этилацетат–гексан. Выход 5.6 г (выход 70%), белые кристаллы, т.пл. $162\text{--}163^\circ\text{C}$ ($161\text{--}163^\circ\text{C}$ [9]). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 216 (20.0%, $[\text{M}]^+$), 171 (100%, $[\text{M}-\text{COOH}]^+$), 151 (15.0%, $[\text{AdF}]^+$). Найдено, %: C 61.19; H 6.59. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.10; H 6.53. M 216.10.

(3,5-Дифторадамantan-1-ил)изоцианат (5). К смеси 5.0 г (0.023 моль) 3,5-дифтор(адамantan-1-ил)карбоновой кислоты (3) и 2.3 г (0.023 моль) триэтиламина в 50 мл безводного толуола прикапывали в течение 30 мин 6.3 г (0.023 моль) дифенилфосфорлазида при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали 30 мин до полного прекращения выделения азота. Тoluол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 4.2 г (86%), белые кристаллы, т.пл. $148\text{--}149^\circ\text{C}$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 213 (100%, $[\text{M}]^+$), 171 (48.0%, $[\text{M}-\text{NCO}]^+$). Найдено, %: C 61.99; H 6.19; N 6.61. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}$. Вычислено, %: C 61.96; H 6.15; N 6.59. M 213.10.

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(3-(3,5-дифторадамantan-1-ил)мочевина) (7a). К 0.2 г (0.94 ммоль) (3,5-дифторадамantan-1-ил)изоцианата (5) в 5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.028 г (0.47 ммоль) 1,2-диаминоэтана (6a) и 0.15 мл триэтиламина. 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 0.218 г (96%), т.пл. $329\text{--}330^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.03 с (2H, 2 NHCS), 5.76 с (2H, 2 NHCH_2), 2.98–2.87 м (4H, 2 NHCH_2), 2.42–1.34 м (26H, Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 157.54, 94.28 д (J 14.6 Гц), 92.43 д (J 14.7 Гц), 54.02 т (J 13.0 Гц), 47.26 т (J 19.2 Гц), 46.43–45.25 м, 29.18 т (J 11.3 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: -134.94 (4F).

Найдено, %: С, 59.29; Н 7.10; N 11.58. $C_{24}H_{34}F_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 59.25; Н 7.04; N 11.52. *M* 486.26.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7b). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.035 г 1,3-диаминпропана (**6b**). Выход 0.157 г (67%), т.пл. 261–262 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 5.97 с (2Н, NH С), 5.74 т (2Н, J 5.9 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.93 к (4Н, J 6.3 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.57–1.54 м (26Н, 2 Ad), 1.38 п (2Н, J 6.7 Гц, $CH_2CH_2CH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 157.53, 94.29 д (J 14.5 Гц), 92.44 д (J 14.6 Гц), 53.99 т (J 13.1 Гц), 47.27 т (J 19.0 Гц), 46.61–45.57 м, 36.71, 29.18 т (J 11.3 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: –134.92 (4F). Найдено, %: С 59.98; Н 7.24; N 11.17. $C_{25}H_{36}F_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 59.99; Н 7.25; N 11.19. *M* 500.28.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7c). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.041 г 1,4-диаминбутана (**6c**). Выход 0.103 г (43%), т.пл. 251–252 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 5.90 с (2Н, NH С), 5.74 т (2Н, J 5.7 Гц, $NHCH_2$), 2.92 к (4Н, J 5.7 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.41–1.61 м (26Н, Ad), 1.30 к (4Н, J 3.2 Гц, 2 $NHCH_2CH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 156.98, 93.82 д (J 14.5 Гц), 91.97 д (J 14.6 Гц), 53.51 т (J 13.0 Гц), 46.80 т (J 19.0 Гц), 46.08–44.73 м, 38.59, 28.73 т (J 11.4 Гц), 27.53. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: –134.95 (4F). Найдено, %: С 60.70; Н 7.47; N 10.93. $C_{26}H_{38}F_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 60.68; Н 7.44; N 10.89. *M* 514.29.

1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7d). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.047 г 1,5-диаминпентана (**6d**). Выход 0.148 г (60%), т.пл. 254–255 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 5.90 с (2Н, 2 NH С), 5.73 с (2Н, 2 $NHCH_2$), 3.00–2.84 м (4Н, 2 $NHCH_2$), 2.43–1.59 м (26Н, Ad), 1.32 п (4Н, J 7.3 Гц 2 $CH_2CH_2CH_2$), 1.26–1.12 м (2Н, $CH_2CH_2CH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 157.45, 94.28 д (J 14.7 Гц), 92.43 д (J 14.4 Гц), 53.96 т (J 13.0 Гц), 47.27 т (J 19.0 Гц), 46.54–45.76 м, 30.10, 29.19 т (J 11.3 Гц), 24.27. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: –134.94 (4F). Найдено, %: С 61.39; Н 7.66; N 10.64. $C_{27}H_{40}F_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 61.35; Н 7.63; N 10.60. *M* 528.31.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7e). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.055 г 1,6-диамингексана (**6e**). Выход 0.168 г (66%), т.пл. 234–235 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 5.89 с (2Н, 2 NH С), 5.72 т (J 5.6 Гц, 2Н, 2 $NHCH_2$), 2.92 к (4Н, J 6.2 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.41–1.41 м (26Н, Ad), 1.38–1.14 м (8Н, Alk). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 157.45, 94.29 д (J 14.6 Гц), 92.44 д (J 14.6 Гц), 53.96 т (J 13.1 Гц), 47.26 т (J 19.0 Гц), 46.52–45.66 м, 39.17, 30.35, 29.19 т (J 11.3 Гц), 27.38, 26.58, 26.30, 25.94. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: –134.93 (4F). Найдено, %: С 61.99; Н 7.82; N 10.34. $C_{28}H_{42}F_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 61.97; Н 7.80; N 10.32. *M* 542.32.

1,1'-(Гептан-1,7-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7f). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.061 г 1,7-диамингептана (**6f**). Выход 0.167 г (64%), т.пл. 245–246 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 5.87 с (2Н, 2 NH С), 5.70 т (2Н, J 5.6 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.92 к (4Н, J 6.5 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.43–1.42 м (26Н, Ad), 1.38–1.13 м (10Н, Alk). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 157.44, 94.28 д (J 14.8 Гц), 92.43 д (J 14.6 Гц), 53.96 т (J 13.0 Гц), 47.26 т (J 19.1 Гц), 46.45–45.47 м, 39.22, 30.34, 29.30, 29.19, 29.08, 28.97, 26.86. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: –134.94 (4F). Найдено, %: С 62.60; Н 7.99; N 10.10. $C_{29}H_{44}F_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 62.57; Н 7.97; N 10.06. *M* 556.34.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7g). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.067 г 1,8-диаминookтана (**6g**). Выход 0.192 г (72%), т.пл. 256–257 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 5.88 с (2Н, 2 NH С), 5.71 т (2Н, J 5.7 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.92 к (4Н, J 6.4 Гц, 2 $NHCH_2$), 2.41–1.42 м (26Н, Ad), 1.40–1.12 м (12Н, Alk). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 157.44, 94.28 д (J 14.5 Гц), 92.43 д (J 14.6 Гц), 53.96 т (J 13.0 Гц), 47.27 т (J 19.0 Гц), 46.59–45.61 м, 39.22, 30.37, 29.21, 29.13 т (J 11.3 Гц), 26.80. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: –134.95 (4F). Найдено, %: С 63.17; Н 8.16; N 9.84. $C_{30}H_{46}F_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 63.14; Н 8.12; N 9.82. *M* 570.36.

1,1'-(Нонан-1,9-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7h). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.074 г 1,9-диами-

нононана (**6h**). Выход 0.201 г (73%), т.пл. 193–194°С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 5.89 с (2H, 2 NHС), 5.72 т (2H, J 5.7 Гц, 2 NHCH_2), 2.92 к (4H, J 6.4 Гц, 2 NHCH_2), 2.42–1.40 м (26H, Ad), 1.38–1.16 м (14H, Alk). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 157.45, 94.27 д (J 14.7 Гц), 92.42 д (J 14.8 Гц), 53.96 т (J 13.1 Гц), 47.27 т (J 18.9 Гц), 46.50–45.57 м, 39.21, 30.39, 29.48, 29.16, 26.83. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: –134.96 (4F). Найдено, %: С 63.70; Н 8.30; N 9.60. $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 63.68; Н 8.27; N 9.58. M 584.37.

1,1'-(Декан-1,10-диил)бис(3-(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина) (7i). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.08 г 1,10-диаминodeкана (**6i**). Выход 0.202 г (72%), т.пл. 164–165°С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 5.96 с (2H, 2 NHС), 5.74 т (2H, J 5.66 Гц, 2 NHCH_2), 2.88 т (4H, J 6.8 Гц, NHCH_2), 2.39–1.57 м (26H, Ad), 1.36–1.09 м (16H, Alk). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 157.78, 94.41 д (J 14.6 Гц), 92.56 д (J 14.6 Гц), 53.94 т (J 13.1 Гц), 47.11 т (J 19.0 Гц), 46.27–45.70 м, 30.08, 29.24, 29.07, 29.03, 26.63. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: –134.79 (4F). Найдено, %: С 64.21; Н 8.44; N 9.40. $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.19; Н 8.42; N 9.36. M 598.39.

4-((4-(3-(3,5-Дифторадамантан-1-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойная кислота (7j). Получена аналогично соединению **7a** из 0.2 г соединения **5** и 0.331 г *транс*-4-(циклогексилокси)бензойной кислоты (**6j**). Выход 0.302 г (72%), т.пл. 301–302°С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 12.59 с (1H, COOH), 7.93–7.79 м (2H, 2 CH_2COOH), 7.07–6.95 м (2H, $\text{CHC}(\text{O})\text{CH}$), 4.52–4.32 м (1H, OCH), 3.06 с (1H, NHCH), 2.43–0.97 м (21H, Ad + Су). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 167.39, 161.33, 156.55, 131.83, 123.29, 115.57, 94.25 д (J 14.5 Гц), 92.40 д (J 14.8 Гц), 74.25, 53.97 т (J 13.0 Гц), 48.66, 47.33 т (J 17.8 Гц), 46.46–45.59 м, 29.32, 29.11 д (J 11.5 Гц), 28.29. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: –134.99 (4F). Найдено, %: С 64.29; Н 6.30; N 6.28. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64.27; Н 6.74; N 6.25. M 448.22.

1,3-Бис(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина (7k). К 0.2 г (0.93 ммоль) изоцианата **5** в 5 мл водного ТГФ (содержание воды 5%) добавляли 20 мкл (0.13 ммоль) 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (**DBU**).

Смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч, добавляли 5 мл 1 н. HCl и перемешивали 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.152 г (47%), белое твердое вещество, т.пл. 246–247°С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 5.83 с (2H, NHС), 2.42–1.38 м (26H, 2 Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 156.46, 94.23 д (J 14.7 Гц), 92.38 д (J 14.7 Гц), 53.97 т (J 13.1 Гц), 47.23 т (J 19.0 Гц), 46.10–45.65 м, 39.23, 29.17 т (J 11.4 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: –135.02 (4F). Найдено, %: С 63.02; Н 7.02; N 6.97. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 62.99; Н 7.05; N 7.00. M 400.46.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан способ получения (3,5-дифторадамантан-1-ил)изоцианата из 3,5-дифторадамантан-1-карбоновой кислоты и дифенилфосфорилата с использованием на одной из стадий синтеза нового фторирующего агента – реактива Исикавы. Реакцией (3,5-дифторадамантан-1-ил)изоцианата с алифатическими диаминами и *транс*-4-амино(циклогексилокси)бензойной кислотой синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевин и димочевин с выходами 43–96%. Гидролизом (3,5-дифторадамантан-1-ил)изоцианата в присутствии каталитических количеств DBU была получена симметричная 1,3-бис(3,5-дифторадамантан-1-ил)мочевина с выходом 47%. Установлено влияние числа атомов фтора в адамантильном заместителе на температуру плавления, липофильность и водорастворимость мочевин, что позволяет целенаправленно регулировать эти важные свойства мочевин как потенциальных ингибиторов ферментов. При увеличении числа атомов фтора в адамантильном заместителе липофильность молекулы снижается. Синтезированные мочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-20123).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

Иван Александрович Новаков,
ORCID: 0000-0002-0980-6591

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burmistrov V.V., Kuznetsov Y.P., Novikov V.V., Abbas Saef M.H., Davidenko A.V., Vernigora A.A., Butov G.M. *Russ J. Org. Chem.* **2024**, *60*, 403–409. doi 10.1134/S1070428024030059
2. Meanwell N.A. *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, 5822–5880. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01788
3. Richardson P. *Expert Opin. Drug Discov.*, **2021**, *16*, 1261–1286. doi 10.1080/17460441.2021.1933427
4. 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
5. Codony S., Valverde E., Leiva R., Brea J., Loza M.I., Morisseau C., Hammock B.D., Vázquez S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 115078. doi 10.1016/j.bmc.2019.115078
6. Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Дьяченко В.С. *ЖОрХ*, **2017**, *53*, 965–968 [Burmistrov, V.V., Butov, G.M., D'yachenko, V.S. *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, **2017**, *53*, 977–980]. doi 10.1134/S107042801707003X
7. Lee K.S.S., Liu J.-Y., Wagner K.M., Pakhomova S., Dong H., Morisseau C., Fu S.H., Yang J., Wang P., Ulu A., Mate C.A., Nguyen L.V., Hwang S.H., Edin M.L., Mara A.A., Wulff H., Newcomer M.E., Zeldin D.C., Hammock B.D. *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 7016–7030. doi 10.1021/jm500694p
8. Anandan S.-K., Webb H.K., Chen D., Wang Yi-X. (J.), Aavula B.R., Cases S., Cheng Yi., Do Z.N., Mehra U., Tran V., Vincelette J., Waszczuk J., White K., Wong K.R., Zhang Le-N., Jones P.D., Hammock B.D., Patel D.V., Whitcomb R., MacIntyre D.E., Sabry J., Gless R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 983–988. doi 10.1016/j.bmcl.2010.12.042
9. Wilkinson Sh.M., Barron M.L., O'Brien-Brown J., Janssen B., Stokes L., Werry E.L., Chishty M., Skarratt K.K., Ong J.A., Hibbs D.E., Vugts D.J., Fuller S., Windhorst A.D., Kassiou M. *ACS Chem. Neurosci.*, **2017**, *8*, 2374–2380. doi 10.1021/acschemneuro.7b00272
10. Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А. *Изв. АН. Сер. хим.*, **2022**, *1*, 107–113. [Danilov D.V., D'yachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M., Novakov I.A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed. (Engl. Transl.)*, **2022**, *1*, 107–113.] doi 10.1007/s11172-022-3383-8
11. 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., Dyachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M., Novakov I.A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed. (Engl. Transl.)*, **2022**, *9*, 1998–2005.] doi 10.1007/s11172-022-3620-1
12. Jasys V.J., Lombardo F., Appleton T.A., Bordner J., Ziliox M., Volkmann R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *3*, 466–473. doi 10.1021/ja992652x
13. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Питушкин Д.А., Морисье К., Хэммок Б.Д., *Изв. АН. Сер. хим.*, **2015**, *64*, 1569–1575 [Butov G.M., Burmistrov V.V., Danilov D.V., Pitushkin D.A., Morisseau C., Hammock B.D., *Russ. Chem. Bull.*, **2015**, *64*, 1569–1575]. doi 10.1007/s11172-015-1043-y

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

XX. 1-[(3,5-Difluoroadamantan-1-yl)]-3-R-Ureas and Symmetric Diureas

B. P. Gladkikh^a, D. V. Danilov^a, V. S. Dyachenko^b, V. V. Burmistrov^a,
G. M. Butov^{a, b, *}, and I. A. Novakov^a

^aVolgograd State Technical University (VSTU), prosp. Lenina 28, Volgograd, 400005 Russia

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

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

Received December 4, 2023; revised December 18, 2023; accepted December 20, 2023

A method has been developed for the production of (3,5-difluoroadamantan-1-yl) isocyanate from 3,5-difluoroadamantan-1 carboxylic acid and diphenylphosphoryl azide, using a new fluorinating agent, the Ishikawa reagent, at one of the synthesis stages. Reaction of (3,5- difluoroadamantan-1-yl)isocyanate with aliphatic diamines and trans-4-amino(cyclohexyloxy)A series of 1,3-disubstituted urea and dimourea with yields of 43-96% was synthesized with benzoic acid. By hydrolysis of (3,5-difluoroadamantan-1-yl)isocyanate in the presence of catalytic amounts of DBU, a symmetrical 1,3-bis(3,5-difluoroadamantan-1-yl) was obtainedurea with a yield of 47%.The influence of the number of fluorine atoms in the adamantane substituent on the melting temperatures and lipophilicity of urea has been established, which makes it possible to purposefully regulate these important properties of urea as potential enzyme inhibitors.

Keywords: adamantane derivatives, isocyanate, urea, fluorine, soluble epoxide hydrolase, hsEH