

# КОНЬЮГИРОВАНИЕ 1-АМИНОАДАМАНТАНОВ И 5-ТРИФТОРМЕТИЛГИДАНТОИНОВ 1,3-ДИПОЛЯРНЫМ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕМ

© 2020 г. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко\*, Т. В. Горева, Т. А. Епишина, В. И. Шестов

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,  
Северный проезд 1, Черноголовка, 142432 Россия  
\*e-mail: alaks@ipac.ac.ru

Поступило в Редакцию 25 мая 2020 г.  
После доработки 25 мая 2020 г.  
Принято к печати 9 июня 2020 г.

Предложен синтетический подход к объединению фармакофорных лигандов, а именно 1-аминоадамантанов и 5-трифторметилгидантоинов, реакцией медь-катализируемого алкин-азидного 1,3-диполярного циклоприсоединения.

**Ключевые слова:** 1-аминоадамантаны, 5-трифторметилгидантоины, имины метилтрифторпирувата, 1,4-замещенные 1,2,3-триазолы, 1,3-диполярное циклоприсоединение

**DOI:** 10.31857/S0044460X20100030

Адамантановый фрагмент играет важную роль в медицинской химии как фармакофор в поиске новых физиологически активных соединений и его введение в биоактивные молекулы может привести к улучшению их биодоступности и модификации терапевтической эффективности. Аминоадамантаны и их производные [1, 2], применяющиеся много лет в качестве противовирусных [3–5] препаратов, а также для лечения диабета 2 типа [6, 7], болезнью Паркинсона [3] и Альцгеймера [8] (амантадин и мемантин, схема 1), являются значимыми фармакоактивными фрагментами для создания мультитаргетных лекарств, в том числе, обладающими нейропротекторными, ког-

нитивно-стимулирующими или пронеурогенными свойствами. Другие известные лекарственные препараты, применяющиеся в медицинской практике многие годы (например, фенитоин и этотоин как антиконвульсанты, нилутамид – антиандрогенный препарат) являются по своей молекулярной основе имидазолидин-2,4-дионами или гидантоинами. Обзор, посвященный последним успехам в синтезе гидантоинов, подчеркивает их медицинскую и фармацевтическую значимость и постоянный интерес к новым направлениям синтеза и модификации этой молекулярной структуры [9].

Ранее нами было показано, что введением 5-трифторметилгидантоинового фрагмента в мо-

Схема 1.

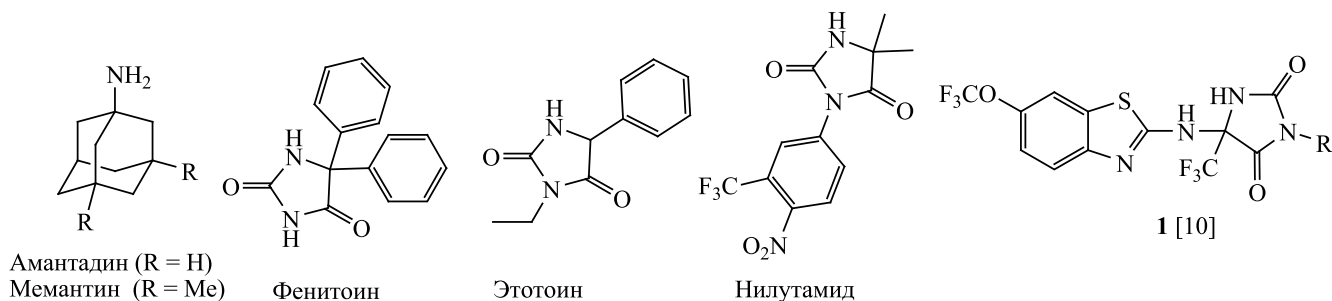
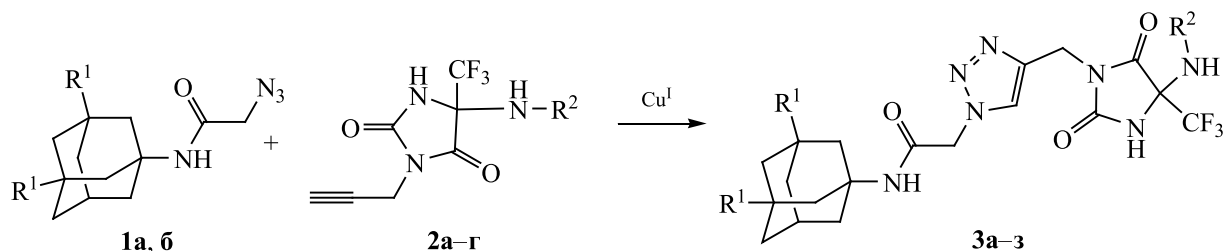
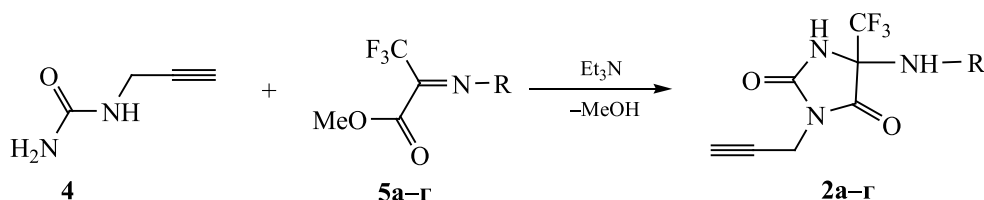


Схема 2.



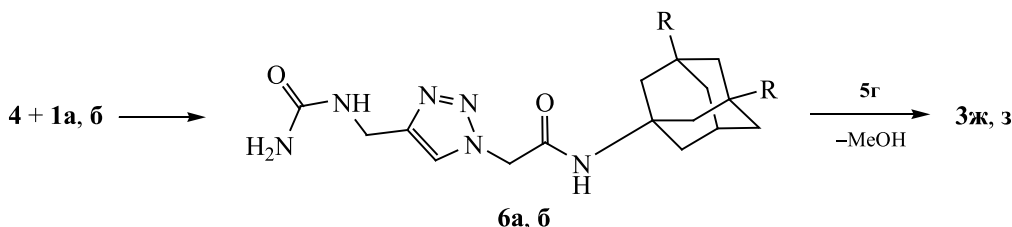
$\text{R}^1 = \text{H}$  (**1a**), Me (**1b**);  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}(\text{O})\text{Et}$  (**2a**, **3a**),  $\text{C}(\text{O})\text{Hex}^c$  (**2b**, **3b**),  $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$  (**2c**, **3c**),  $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$  (**2g**, **3g**);  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}(\text{O})\text{Et}$  (**3b**),  $\text{C}(\text{O})\text{Hex}^c$  (**3c**),  $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$  (**3e**),  $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$  (**3z**).

Схема 3.



$\text{R} = \text{C}(\text{O})\text{Et}$  (**2a**, **5a**),  $\text{C}(\text{O})\text{Hex}^c$  (**2b**, **5b**),  $\text{C}(\text{O})\text{Ph}$  (**2c**, **5c**),  $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$  (**2g**, **5g**).

Схема 4.



лекулу рилузола можно получить гидантоины **1** (схема 1), активные в отношении процессов высвобождения и обратного захвата глутамата и сопоставимые по этой активности с базовой структурой [10].

В продолжение поиска новых мультитаргетных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний [11] и изучения синтетических возможностей декорирования 1-аминоадамтанов различными гетероциклами [12–15] в данном исследовании представлено конъюгирование 1-аминоадамтанов и 5-трифторметилгидантоинов посредством реакции медь-катализируемого алкиназидного 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Получение целевых продуктов – 1,4-замещенных 1,2,3-триазолов **3a-3**, включающих фармакофорные фрагменты адамантана и гидантоина, осуществляли взаимодействием эквимольных количеств *N*-(адамтан-1-ил)-2-азидоацетамидов

**1a, 6** и соответствующих пропаргилсодержащих гидантоинов **2a-g** в хлористом метиле в присутствии каталитических количеств водных растворов сульфата меди и аскорбата натрия (схема 2). Реакция протекала 3 ч при  $40^\circ\text{C}$ ; целевые триазолы **3a-3** выделяли и очищали колоночной хроматографией.

Исходные пропаргилсодержащие 5-трифторметилгидантоины **2a-g** получали циклоконденсацией пропаргилмочевины **4** с имидами метилтрифторпирувата **5a-g** по ранее описанной методике (схема 3) [16].

Соединения **3g, z** были получены также встречным синтезом из адамантансодержащих мочевины **6a, 6** и сульфоимида метилтрифторпирувата **5g** по описанным выше реакциям медь-катализируемого алкин-азидного 1,3-диполярного циклоприсоединения и последующей циклоконденсации (схема 4).

Соединения **2**, **3** и **6** – твердые вещества, состав и строение которых подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  триазолов **3** и **6** наблюдаются характерные синглетные сигналы метиленовых групп, связанных с триазольным циклом, при 4.6–4.9 и 4.9–5.5 м. д., а также СН-протона триазольного цикла в области 7.8–7.9 м. д. В спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  характерными являются синглетные сигналы  $\text{CF}_3$ -группы гидантоинового цикла в области –3÷–1 м. д.

Таким образом, предложен синтез конъюгатов 1-аминоадамантанового и 5-трифторметилгидантоинового фрагментов на основе реакции медь-катализируемого алкин-азидного 1,3-диполярного циклоприсоединения. Полученные соединения представляют интерес в качестве потенциальных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  записывали на спектрометре Bruker DPX 200 относительно тетраметилсилана (внутренний стандарт) и  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (внешний эталон) соответственно. Температуры плавления определяли в стеклянном капилляре. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Silica gel 60 (0.032–0.063 мм, 230–450 меш, Alfa-Aesar).

*N*-(Адамантан-1-ил)-2-азидоацетамиды **1a**, **6** [13], пропионил- (**5a**) [17], циклогексил- (**5b**) [18], бензоил- (**5в**) [16] и 4-хлорсульфонилимин (**5г**) метилтрифторпирувата [19] получали по соответствующим методикам.

***N*-[2,5-Диоксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметил)имидазолидин-4-ил]пропионамид (2a)**. К раствору 10 ммоль пропаргилмочевины **4** в 10 мл ДМФА при перемешивании при 20°C добавляли 10 ммоль имина **5a**. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, затем добавляли 0.2 г  $\text{Et}_3\text{N}$ . Полученную смесь нагревали 2 ч при 90°C, затем охлаждали и выливали в 50 мл насыщенного водного раствора NaCl. Осадок кристаллизовали из 50%-ного  $\text{EtOH}$ . Выход 1.4 г (51%), т. пл. 189–190°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.96 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ), 2.23 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ), 3.25 т (1H, CH,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ ), 4.22 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ ), 9.52 с (1H, NH), 9.65 с (1H, NH).

Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta_{\text{F}} -1.98$ . Найдено, %: С 43.21; Н 3.78; N 15.23.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 43.33; Н 3.64; N 15.16.

***N*-[2,5-Диоксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметил)имидазолидин-4-ил]циклогесанкарбоксамид (2б)** получали аналогично. Выход 1.5 г (45%), т. пл. 185–186°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.94–1.40 м (6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.47–1.84 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.18–2.44 м (1H,  $\text{C}_{\text{cycl}}\text{H}$ ), 3.24 т (1H, CH,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ ), 4.20 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ ), 9.51 с (1H, NH), 9.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta_{\text{F}} -1.72$ . Найдено, %: С 50.55; Н 4.73; N 12.47.  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 50.76; Н 4.87; N 12.68.

***N*-[2,5-Диоксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметил)имидазолидин-4-ил]бензамид (2в)** получали аналогично. Выход 1.7 г (55%), т. пл. 154–155°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.24 т (1H, CH,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ ), 4.29 д. д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{HH}} = 17.5$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ ), 7.40–7.68 м (3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.86 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ ), 9.69 с (1H, NH), 10.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta_{\text{F}} -0.98$ . Найдено, %: С 51.45; Н 3.02; N 12.74.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 51.70; Н 3.10; N 12.92.

***N*-[2,5-Диоксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметил)имидазолидин-4-ил]-4-хлорбензамид (2г)** получали аналогично. Выход 2.7 г (69%), т. пл. 163–165°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.35 т (1H,  $\equiv\text{CH}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ ), 4.18 д. д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{HH}} = 17.5$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ ), 4.29 д. д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{HH}} = 17.5$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ ), 7.47 д (2H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ ), 7.84 д (2H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ ), 9.53 с (1H, NH), 9.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta_{\text{F}} -2.37$ . Найдено, %: С 39.74; Н 2.12; N 10.76.  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 39.45; Н 2.29; N 10.62.

***N*-[1-{[1-(2-Адамантан-1-иламино)-2-оксоэтил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил]-2,5-диоксо-4-(трифторметил)имидазолидин-4-ил]пропионамид (3a)**. К раствору 1 ммоль азидацетамиды **1a** в 20 мл хлористого метилена прибавляли 1 ммоль *N*-пропаргилгидантоина **2a**, 0.05 ммоль  $\text{CuSO}_4$  в 0.5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 0.05 ммоль аскорбата натрия в 0.5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 40°C, затем промывали 10 мл 1%-ного раствора водного аммиака. Органический слой отделяли и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Хлористый метилен упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – метанол–хлороформ, 1:10). Вы-

ход 0.31 г (61%), т. пл. 115–118°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.96 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ), 1.60 с (6H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.90 с (6H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.99 уш. с (3H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}$ ), 2.24 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ), 4.66 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.97 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.86 с (2H,  $=\text{CHN} + \text{NH}$ ), 9.34 с (1H,  $\text{NH}$ ), 9.63 с (1H,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{F}} -2.82$ . Найдено, %: С 51.73; Н 5.27; N 14.23.  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 51.66; Н 5.52; N 19.17.

***N*-[1-[[1-[2-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)амино]-2-оксоэтил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]метил]-2,5-диоксо-4-(трифторметил)имидазолидин-4-ил]пропионамид (3б)** получали аналогично. Выход 0.28 г (53%), т. пл. 197–199°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.81 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 0.98 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ), 1.10 с (2H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.17–1.40 м (4H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.57 с (4H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.75 с (2H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 2.07 м (1H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}$ ), 2.25 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ), 4.69 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.99 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.89 с (1H,  $=\text{CHN}$ ), 7.94 с (1H,  $\text{NH}$ ), 9.44 с (1H,  $\text{NH}$ ), 9.68 с (1H,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{F}} -1.80$ . Найдено, %: С 53.62; Н 5.75; N 18.28.  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 53.43; Н 5.98; N 18.17.

***N*-[1-[[1-(2-Адамантан-1-иламино)-2-оксоэтил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]метил]-2,5-диоксо-4-(трифторметил)имидазолидин-4-ил]циклогексанкарбоксамид (3в)** получали аналогично. Выход 0.34 г (60%), т. пл. 158–159°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.03–1.35 м (6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.57 с (6H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.53–1.74 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.88 с (6H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.96 уш. с (3H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}$ ), 2.25–2.42 м (1H,  $\text{NCH}$ ), 4.63 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.95 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.84 с (1H,  $=\text{CHN}$ ), 7.86 с (1H,  $\text{NH}$ ), 9.45 с (1H,  $\text{NH}$ ), 9.53 с (1H,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{F}} -2.70$ . Найдено, %: С 55.29; Н 6.25; N 17.22.  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 55.21; Н 6.06; N 17.34.

***N*-[1-[[1-[2-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)амино]-2-оксоэтил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]метил]-2,5-диоксо-4-(трифторметил)имидазолидин-4-ил]циклогексанкарбоксамид (3г)** получали аналогично. Выход 0.4 г (67%), т. пл. 146–147°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.80 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.09 с (2H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.10–1.42 м (14H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2 + \text{CH}_2$ ), 1.57 с (4H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.75 с (2H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 2.07 м (1H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}$ ), 2.25–2.42 м (1H,  $\text{CH}$ ), 4.67 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.98 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.87 с (1H,  $=\text{CHN}$ ),

7.93 с (1H,  $\text{NH}$ ), 9.49 с (1H,  $\text{NH}$ ), 9.57 с (1H,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{F}} -2.70$ . Найдено, %: С 56.78; Н 6.22; N 16.26.  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 56.65; Н 6.45; N 16.52.

***N*-[1-[[1-(2-Адамантан-1-иламино)-2-оксоэтил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]метил]-2,5-диоксо-4-(трифторметил)имидазолидин-4-ил]бензамид (3д)** получали аналогично. Выход 0.36 г (64%), т. пл. 130–131°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.58 с (6H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.88 с (6H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.97 уш. с (3H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}$ ), 4.80 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.84 уш. с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.08 с (1H,  $\text{NH}$ ), 7.24–7.56 м (3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.62–7.88 м (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.89 с (1H,  $=\text{CHN}$ ), 7.96 с (1H,  $\text{NH}$ ), 8.21 с (1H,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{F}} -2.36$ . Найдено, %: С 55.97; Н 5.22; N 17.34.  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 55.81; Н 5.04; N 17.52.

***N*-[1-[[1-[2-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)амино]-2-оксоэтил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]метил]-2,5-диоксо-4-(трифторметил)имидазолидин-4-ил]бензамид (3е)** получали аналогично. Выход 0.33 г (56%), т. пл. 154–155°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.80 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.09 с (2H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.17–1.40 м (4H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.57 с (4H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.75 с (2H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 2.07 м (1H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}$ ), 4.76 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.01 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.08 с (1H,  $\text{NH}$ ), 7.39–7.70 м (3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.91 с (1H,  $=\text{CHN}$ ), 7.92–8.04 м (3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}} + \text{NH}$ ), 9.67 с (1H,  $\text{NH}$ ), 10.10 с (1H,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta_{\text{F}} -2.31$ . Найдено, %: С 57.83; Н 5.29; N 16.42.  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 57.65; Н 5.49; N 16.69.

***N*-(Адамантан-1-ил)-2-[4-[[4-(4-хлорфенилсульфамидо)-2,5-диоксо-4-(трифторметил)имидазолидин-1-ил]метил]-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]ацетамид (3ж)** получали аналогично методу *a*. Выход 0.47 г (74%).

*б.* К раствору 2 ммоль мочевины **6а** в 10 мл ДМФА при перемешивании при 20°C добавляли 2 ммоль имида **5г**. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, затем добавляли 0.2 г  $\text{Et}_3\text{N}$  и нагревали 2 ч при 90°C. После охлаждения смесь выливали в 50 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaCl}$ . Осадок хроматографировали на силикагеле (элюент – метанол–хлороформ, 1:10). Выход 0.61 г (48%), т. пл. 174–175°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.59 с (6H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.91 с (6H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}_2$ ), 1.98 уш. с (3H,  $\text{C}_{\text{Ad}}\text{H}$ ), 4.19 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.96 с (2H,

NCH<sub>2</sub>), 5.55 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 6.38 с (1H, NH), 7.79 с (1H, NH), 7.87 с (1H, =CHN). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>F</sub> -1.75. Найдено, %: С 47.58; Н 4.22; N 15.41. C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 47.66; Н 4.32; N 15.56.

**N - ( 3 , 5 - Д и м е т и л а д а м а н - т а н - 1 - и л ) 2 - [ 4 - { [ 4 - ( 4 - х л о р ф е н и л с у л ь ф а м и - д о ) - 2 , 5 - д и о к с о - 4 - ( т р и ф т о р м е т и л ) и м и д а з о - л и д и н - 1 - и л ] м е т и л } - 1 H - 1 , 2 , 3 - т р и а з о л - 1 - и л ] а ц е т а м и д ( 3 з )** получали аналогично. Выход 0.48 г (73%) (метод а), 0.74 г (37%) (метод б), т. пл. 176–178°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.77 с (6H, CH<sub>3</sub>), 1.07 с (2H, C<sub>Ad</sub>H<sub>2</sub>), 1.14–1.38 м (4H, C<sub>Ad</sub>H<sub>2</sub>), 1.54 с (4H, C<sub>Ad</sub>H<sub>2</sub>), 1.75 с (2H, C<sub>Ad</sub>H<sub>2</sub>), 2.04 м (1H, C<sub>Ad</sub>H), 4.59 уш. с (2H, NCH<sub>2</sub>), 4.99 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 7.31–7.82 м (5H, CH<sub>Ar</sub> + NH), 7.89 с (2H, =CHN + NH), 9.22 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>F</sub> -2.00. Найдено, %: С 49.51; Н 4.52; N 14.78. C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 49.28; Н 4.75; N 14.90.

**N - ( А д а м а н т а н - 1 - и л ) - 2 - ( 4 - у р е и д о м е т и л ) 1 H - 1 , 2 , 3 - т р и а з о л - 1 - и л а ц е т а м и д ( 6 а )** получали аналогично соединению **3а**. Выход 0.28 г (84%), т. пл. 209–211°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.62 с (6H, C<sub>Ad</sub>H<sub>2</sub>), 1.93 с (6H, C<sub>Ad</sub>H<sub>2</sub>), 2.01 уш. с (3H, C<sub>Ad</sub>H), 4.22 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 4.99 уш. с (2H, NCH<sub>2</sub>), 5.59 уш. с (2H, NCH<sub>2</sub>), 6.45 с (1H, NH), 7.81 с (1H, =CHN), 7.91 с (1H, NH). Найдено, %: С 57.59; Н 7.42; N 25.39. C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 57.81; Н 7.28; N 25.28.

**N - ( 3 , 5 - Д и м е т и л а д а м а н т а н - 1 - и л ) - 2 - ( 4 - у р е и д о м е т и л ) 1 H - 1 , 2 , 3 - т р и а з о л - 1 - и л а ц е т а м и д ( 6 б )** получали аналогично соединению **3а**. Выход 0.30 г (83%), т. пл. 200–202°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 0.79 с (6H, CH<sub>3</sub>), 1.08 с (2H, C<sub>Ad</sub>H<sub>2</sub>), 1.14–1.41 м (4H, C<sub>Ad</sub>H<sub>2</sub>), 1.44–1.86 м (6H, C<sub>Ad</sub>H<sub>2</sub>), 2.05 м (1H, C<sub>Ad</sub>H), 4.17 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 4.95 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 5.53 уш. с (2H, NCH<sub>2</sub>), 6.34 с (1H, NH), 7.77 с (1H, =CHN), 7.89 с (1H, NH). Найдено, %: С 60.09; Н 7.64; N 23.23. C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 59.98; Н 7.83; N 23.32.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания на 2019 год (тема № 0090-2019-0001).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта

интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu J., Obando D., Liao V., Lifa T., Codd R. // Eur. J. Med. Chem. 2011. Vol. 46. N 6. P. 1949. doi 10.1016/j.ejmech.2011.01.047
2. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. // Chem. Rev. 2013. Vol. 113. N 5. P. 3516. doi 10.1021/cr100264t
3. Maugh T. // Science. 1979. Vol. 206. N 4422. P. 1058. doi 10.1126/science.386515
4. De Clercq E. // Nat. Rev. Drug Discov. 2006. Vol. 5. N 12. P. 1015. doi 10.1038/nrd2175
5. Zoidis G., Kolocouris N., Kelly J.M., Prathalingam S.R., Naesens L., De Clercq E. // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. N 11. P. 5022. doi 10.1016/j.ejmech.2010.08.009
6. Havale S.H., Pal M. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. N 5. P. 1783. doi 10.1016/j.bmc.2009.01.061
7. Zettl H., Schubert-Zsilavec M., Steinhilber D. // ChemMedChem. 2010. Vol. 5. N 2. P. 179. doi 10.1002/cmdc.200900448
8. Reisberg B., Doody R., Stöffler A., Schmitt F., Ferris S., Möbius H.J. // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. N 14. P. 1333. doi 10.1056/NEJMoa013128
9. Konnert L., Lamaty F., Martinez J., Colacino E. // Chem. Rev. 2017. Vol. 117. N 23. P. 13757. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00067
10. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Соколов А.В., Габрельян А.В., Ефимова А.Д., Григорьев В. В. // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 1. С. 99; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Sokolov A.V., Gabrel'yan A.V., Efimova A.D., Grigor'ev V.V. // Russ. Chem. Bull. 2017. Vol. 66. N 1. P. 99. doi 10.1007/s11172-017-1706-y
11. Соколов В.Б., Махаева Г.Ф., Аксиненко А.Ю., Григорьев В.В., Шевцова Е.Ф., Бачурин С.О. // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 10. С. 1821; Sokolov V.B., Makhaeva G.F., Aksinenko A.Yu., Grigoriev V.V., Shevtsova E.F., Bachurin S.O. // Russ. Chem. Bull. 2017. Vol. 66. N 10. P. 99. doi 10.1007/s11172-017-1953-y
12. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В., Бачурин С.О. // Изв. АН, Сер. хим. 2017. № 11. С. 2110.; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Epishina T.A., Goreva T.V., Bachurin S.O. // Russ. Chem. Bull. 2017. Vol. 66. N 11. P. 2110. doi 10.1007/s11172-017-1988-0
13. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В. // Изв. АН, Сер. хим. 2018. № 8. С. 1401; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Epishina T.A., Goreva T.V. // Russ. Chem. Bull. 2017. Vol. 67. N 8. P. 1401. doi 10.1007/s11172-018-2231-3

14. Махаева Г.Ф., Шевцова Е.Ф., Ковалева Н.В., Рудакова Е.В., Неганова М.Е., Дубова Л.Г., Шевцов П.Н., Аксиненко А.Ю., Соколов В.Б., Бачурин С.О. // Изв. АН. Сер. хим. 2018. № 11. С. 2121; Махаева Г.Ф., Shevtsova E.F., Kovaleva N.V., Rudakova E.V., Neganova M.E., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Aksinenko A.Yu., Sokolov V.B., Bachurin S.O. // Russ. Chem. Bull. 2018. Vol. 68. N 11. P. 2121. doi 10.1007/s11172-018-2338-6
15. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 8. С. 1300; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 69. N 8. P. 1724. doi 10.1134/S1070363219080280
16. Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В., Пушкин А.Н., Соколов В.Б. // Изв. АН, Сер. хим. 206. № 6. С. 1014; Aksinenko A.Yu., Epishina T.A., Goreva T.V., Pushin A.N., Sokolov V.B. // Russ. Chem. Bull. 2006. Vol. 55. N 6. P. 1052. doi 10.1007/s11172-006-0375-z
17. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В., Мартынов И.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2005. № 2. С. 472; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Epishina T.A., Goreva T.V., Martynov I.V. // Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. N 2. P. 472. doi 10.1007/s11172-005-0281-9
18. Wellmar U., Liberg D., Ekblad M., Bainbridge M., East S., Hargrave J., Prevost N. Pat. WO2015177367A1 (2015).
19. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Мартынов И.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2007. № 11. С. 2247; Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Martynov I.V. // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56. N 11. P. 2247. doi 10.1007/s11172-007-0352-1

## Conjugation of 1-Aminoadamantanes and 5-Trifluoromethylhydantoins by 1,3-Dipolar Cycloaddition

V. B. Sokolov, A. Yu. Aksinenko\*, T. V. Goreva, T. A. Epishina, and V. I. Shestov

*Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 142432 Russia*  
\*e-mail: alaks@ipac.ac.ru

Received May 25, 2020; revised May 25, 2020; accepted June 9, 2020

A synthetic approach was proposed for combining pharmacophore ligands, namely, 1-aminoadamantanes and 5-trifluoromethylhydantoins by the copper-catalyzed 1,3-dipolar alkyne-azide cycloaddition reaction.

**Keywords:** 1-aminoadamantanes, 5-trifluoromethylhydantoins, methyl trifluoropyruvate imines, 1,4-substituted 1,2,3-triazoles, 1,3-dipolar cycloaddition