

РЕАКЦИИ АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ ИЗОЦИАНАТОВ С 3,6-ДИАЗАГОМОАДАМАНТАН- 9-ИЛИДЕН ГИДРАЗИНАМИ И ОКСИМАМИ

© 2020 г. Р. Т. Аласади^{a, b}, В. В. Бурмистров^c, Д. А. Питушкин^c,
А. И. Кузнецов^b, Г. М. Бутов^{c, *}

^a University of Kerbala, 56001, Iraq, Kerbala

^b ФГБОУ ВО «МИРЭА-Российский технологический университет»,
Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,
119571, Россия, г. Москва, пр. Вернадского 86

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

*e-mail: butov@volpi.ru

Поступила в редакцию 10 января 2020 г.

После доработки 12 февраля 2020 г.

Принята к публикации 13 февраля 2020 г.

Синтезированы карбоксамиды и карбамоил оксимы содержащие одновременно адамантильный и 3,6-диазагомоадамантильный фрагменты. Реакции протекают с высокими выходами целевых продуктов в мягких условиях. Полученные соединения перспективны в качестве ингибиторов растворимой эпоксигидролазы.

Ключевые слова: адамантан, 3,6-диазагомоадамантан, карбоксамид, оксим, мочевины, растворимая эпоксидгидролаза.

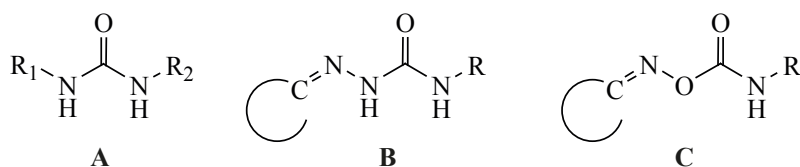
DOI: 10.31857/S0514749220050018

Растворимая эпоксигидролаза (sEH, E.C. 3.3.2.10) – фермент, непосредственно участвующий в метаболизме эпоксидных кислот [1]. Субстратами растворимой эпоксигидролазы являются эпоксидные кислоты (EET) и эпоксидные кислоты (EDHA) [2], которые обладают вазодилатирующим, что оказывает положительный эффект в лечении почечных и гипертонических болезней [3]. Кроме того, EET обладают анальгезирующими и противовоспалительными свойствами [4]. Однако метаболизм EET и EDHA под действием растворимой sEH сводит на нет их положительные свойства. Поэтому ингибирование растворимой эпоксигидролазы является перспективным подходом в терапии гипертонических, воспалительных и болевых состояний [5].

Следует отметить, что, несмотря на интенсивные исследования в области поиска эффективных

ингибиторов растворимой эпоксигидролазы, имеющиеся в настоящее время ингибиторы обладают рядом недостатков. Так конформационно жесткие 1,3-дизамещенные мочевины небольшого размера (1,3-дициклогексилмочевина или 1,3-диадамантилмочевина) [6], а также димочевины с двумя адамантильными группами [7], несмотря на высокую активность, имеют крайне низкую растворимость в воде. Адамантилсодержащие мочевины с подвижной боковой цепью, хотя и имеют хорошие показатели в испытаниях *in vivo*, крайне быстро метаболизируются. [6].

На основании проведенных ранее исследований [8–12], с целью получения новых эффективных ингибиторов растворимой эпоксигидролазы было предложено использовать производные 3,6-диазагомоадамантан-9-илидена – гидразины **2a**, **b** и оксимы **2c** в реакциях с адамантилсодержащими

Структуры уреидной **A** и новых фармакофорных групп **B, C**.

изоцианатами. Подобные диазаполициклические структуры входят в состав природных соединений и были обнаружены в растении из семейства бобовых (*Acosmium panamense*) [13]. Ранее было установлено, что данные гидразины **2a, b** вступали в реакцию с рядом тиоизоцианатов в кипящем толуоле с образованием замещенных тиосемикарбазонов [14].

Получаемые в этих реакциях ингибиторы **3a-e** и **4a-c** будут иметь ряд принципиальных структурных различий по отношению к известным ингибиторам уреидного типа **A** (см. рисунок). Во-первых, появится новый липофильный фрагмент 3,6-диазагомоадамантановой структуры. При этом в молекуле ингибитора присутствует липофильная адамантильная группа, которая также будет участвовать в конкурентном связывании в зоне 1 активного центра ингибитора [7]. Таким образом, наличие в структуре ингибитора двух конкурирующих в связывании в зоне 1 липофильных групп, позволит оценить влияние их структуры и липофильности на активность в ингибировании. В случае преимущественного связывания адамантильного фрагмента, 1-замещенный 3,6-диазагомоадамантановый фрагмент будет выступать в качестве вторичной фармакофорной группы, содержащей гетероциклический и ароматический фрагменты, что соответствует современным подходам в конструировании биологически активных веществ.

Во-вторых, наличие атомов азота в узловых положениях гомоадамантана и его производных, должно привести к повышению водорастворимости (за счет снижения липофильности гомоадамантанового каркаса), а также созданию водорастворимых форм ингибиторов за счет образования солей, например гидрохлоридов.

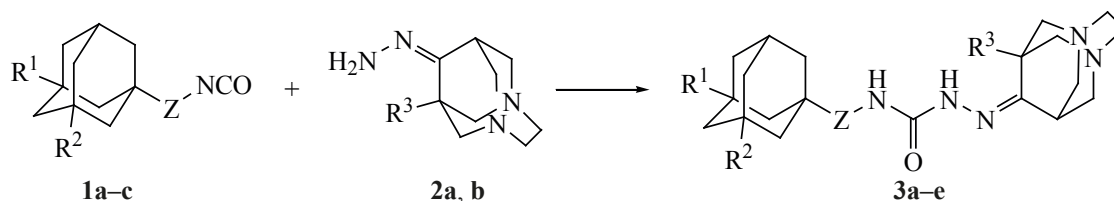
В-третьих, в результате реакции в структуре ингибитора будут присутствовать отличные от уреидной **A** первичные фармакофорные группы: гидразин-1-карбоксамидная **B** и карбамоилоксимная **C**.

Реакцию адамантилсодержащих изоцианатов **1a-c** с 1-R-3,6-диазагомоадамантан-9-илиден гидразинами **2a, b** проводили в среде безводного ДМФА в присутствии триэтиламина при комнатной температуре в течение 12 ч (схема 1).

Оксим 1-(4-метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантан-9-она **2c** получали действием гидрохлорида гидроксиламина и карбоната натрия на соответствующий кетон, и затем вводили его в реакцию с изоцианатами **1a-c** (схема 2).

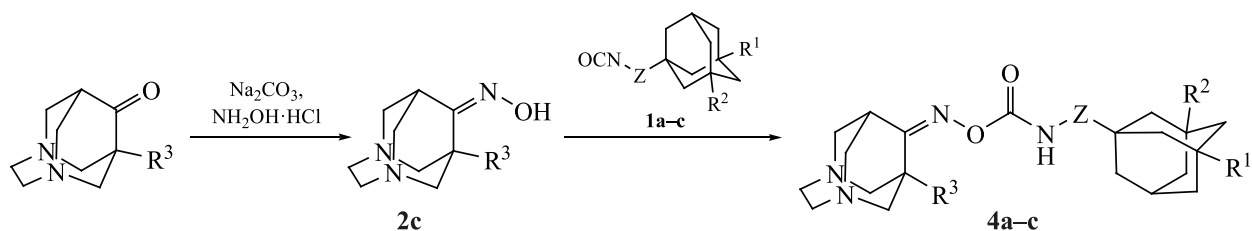
Ввиду способности производных 3,6-диазагомоадамантан-9-илидена образовывать четвертичные соли с HCl, стандартная методика выделения адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевинов [7] была доработана. Промывка выпавших кристаллов мочевины (карбамата) водным раство-

Схема 1.



$R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = 4\text{-Ph-OCH}_3$, $Z = -$ (**3a**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = 4\text{-CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$, $Z = -$ (**3b**);
 $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = 4\text{-Ph-OCH}_3$, $Z = \text{CH}_2$ (**3c**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = 4\text{-CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$, $Z = \text{CH}_2$ (**3d**);
 $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = 4\text{-Ph-OCH}_3$, $Z = -$ (**3e**).

Схема 2.



$R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = 4\text{-CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$, $Z = -$ (**4a**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^3 = 4\text{-CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$, $Z = \text{CH}_2$ (**4b**);
 $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = 4\text{-CH}_2\text{-Ph-OCH}_3$, $Z = -$ (**4c**).

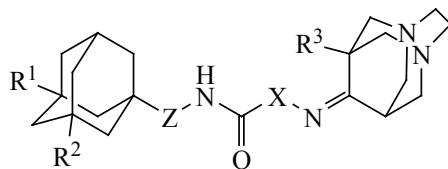
ром 1н HCl была исключена, и промывка проводилась исключительно водой. Свойства полученных соединений представлены в таблице.

Расчетный коэффициент липофильности cLogP для всех синтезированных соединений не превышает 5, что удовлетворяет правилу Липински [15]. Также было установлено, что введение метиленового мостика между адамантильным фрагментом и мочевиной группой (**3a** и **3c**, **3b** и **3d**) практически не оказывает влияния на коэффициент липофильности. В тоже время, метиленовый мостик между диазогмоадамантильным фрагментом и 4-метоксифенильным заместителем (**3a** и **3b**, **3c** и **3d**) увеличивает коэффициент липофильности на

0.2, что может привести к снижению растворимости в воде. Кроме того, замена одного этильного заместителя в адамантане на два метильных приводит к снижению коэффициента липофильности на 0.27, что может привести к увеличению растворимости в воде.

Таким образом, синтезированы карбоксамиды и карбамоилоксимы содержащие одновременно адамантильный и 3,6-диазагмоадамантильный фрагменты. Соединения получены с выходами 76–90% в мягких условиях. Синтезированные соединения удовлетворяют правилу Липински и могут быть исследованы в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы (сЕН).

Температуры плавления, коэффициенты липофильности и выходы полученных соединений.



№	X	R ₁	R ₂	R ₃	Z	t _{пл} , °C	cLogP ^a	Выход, %
3a	NH	H	CH ₂ CH ₃	4-Ph-OCH ₃	–	224-225	4.72	85
3b	NH	H	CH ₂ CH ₃	4-CH ₂ -Ph-OCH ₃	–	239-240	4.92	83
3c	NH	H	CH ₂ CH ₃	4-Ph-OCH ₃	CH ₂	270-271	4.73	82
3d	NH	H	CH ₂ CH ₃	4-CH ₂ -Ph-OCH ₃	CH ₂	275-276	4.94	79
3e	NH	CH ₃	CH ₃	4-Ph-OCH ₃	–	185-186	4.44	76
4a	O	H	CH ₂ CH ₃	4-CH ₂ -Ph-OCH ₃	–	278-279	4.88	90
4b	O	H	CH ₂ CH ₃	4-CH ₂ -Ph-OCH ₃	CH ₂	222-223	4.90	85
4c	O	CH ₃	CH ₃	4-CH ₂ -Ph-OCH ₃	–	199-200	4.61	79

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Спектры ЯМР ^1H получены на ЯМР-спектрометре «Bruker DRX500» с рабочей частотой 500 МГц с использованием $\text{DMSO}-d_6$ в качестве растворителя. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H приведены в шкале δ относительно Me_4Si как внутреннего стандарта. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 5975/MSD 7820». Капиллярная кварцевая колонка HP-5MS длиной 30 м, газ-носитель – гелий. Программируемый нагрев колонки от 80 до 280°C, температура испарителя 250°C. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400».

Исходные 1-изоцианато-3,5-диметиладамантан **1a**, 1-изоцианато-3-этиладамантан **1b** и 1-изоцианатометил-3-этиладамантан **1c** получали по методике [8]. ДМФА и триэтиламин перегоняли. 1-(4-Метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантан-9-он [16] и 9-гидразино-1-(4-метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантан [14] получали по известным методикам.

Оксим 1-(4-метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантан-9-она (2c). К раствору 1.43 г (5 ммоль) 1-(4-метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантан-9-она в 5 мл воды добавляли 0.42 г (6 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина. Смесь нагревали до 60–70°C и при постоянном перемешивании прибавляли порциями в течение 15 мин раствор 0.62 г (6 ммоль) Na_2CO_3 в 5 мл воды. Смесь перемешивали еще 10 мин при этой температуре. Выпавший осадок отфильтровали, высушили и перекристаллизовали из толуола. Выход 1.23 г (82%), белые кристаллы, т.пл. 253–255°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3210 (ОН), 1620 (C=N), 1595 (Ph), 1260, 1031 (OCH_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.89 с (2H, CH_2), 2.85–2.90 м (4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.95 д (2H, NCH_2C , J 13.9 Гц), 3.02–3.06 м (2H, NCH_2C), 3.13 д (2H, NCH_2C , J 13.9 Гц), 3.30 д (2H, NCH_2C , J 13.9 Гц), 3.69 с (1H, CH), 3.80 с (3H, OCH_3) 6.85, 7.31 оба д (4H_{аром}, J 8.9 Гц), 8.75 с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 301 (50) [M]⁺, 284 (100), 255 (08), 241 (16), 214 (05), 198 (06), 121 (11), 72 (06), 58 (09), 42 (05). Найдено, %: C 67.69; H 7.76; N 13.89. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.75; H 7.69; N 13.94.

N-(3-Этиладамантан-1-ил)-2-[1-(4-метоксифенил)-3,6-диазагомоадамантан-9-илиден]гидразин-1-карбоксамид (3a). К 200 мг (0.7 ммоль) 9-гидразино-1-(4-метоксифенил)-3,6-диазагомоадамантана в 5 мл безводного ДМФА прибавили 145 мг (0.7 ммоль) 1-этил-3-изоцианатоадамантана и 100 мг триэтиламина. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. Выпавшие белые кристаллы отфильтровывали и промывали водой (20 мл). Выход 290 мг (85%). Порошок белого цвета, т.пл. 224–225°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.69 т (3H, CH_2CH_3 , J 5.5 Гц), 1.03 д (2H, CH_2CH_3 , J 6.6 Гц), 1.47–1.25 м (14H, Ad), 1.68 к (1H, CH, J 7.2 Гц), 1.95 т (4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, J 5.2 Гц), 3.48 д (8H, $4\text{NCH}_2\text{C}$, J 13.2 Гц), 3.67 с (3H, OCH_3), 5.50 с (1H, NH), 6.88 д (2H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.20 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 9.36 с (1H, NH). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 491 (3) [M]⁺, 135 (100) [Ad]⁺. Найдено, %: C 70.88; H 8.46; N 14.17. $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.84; H 8.41; N 14.24.

N-(3-Этиладамантан-1-ил)-2-[1-(4-метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантан-9-илиден]гидразин-1-карбоксамид (3b). Получали аналогично **3a** из 200 мг (0.67 ммоль) 9-гидразино-1-(4-метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантана и 137 мг (0.67 ммоль) 1-этил-3-изоцианатоадамантана. Выход 280 мг (83%). Порошок белого цвета, т.пл. 239–240°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.69 т (3H, CH_2CH_3 , J 5.5 Гц), 1.03 д (2H, CH_2CH_3 , J 6.6 Гц), 1.47–1.25 м (14H, Ad), 1.68 к (1H, CH, J 7.2 Гц), 1.95 т (4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, J 5.2 Гц), 2.85 с (2H, CH_2), 3.48 д (8H, $4\text{NCH}_2\text{C}$, J 13.2 Гц), 3.67 с (3H, OCH_3), 5.50 с (1H, NH), 6.88 д (2H_{аром}, J 7.2 Гц), 7.18 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 9.35 с (1H, NH). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 505 (2) [M]⁺, 135 (100) [Ad]⁺. Найдено, %: C 71.27; H 8.56; N 13.77. $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.25; H 8.57; N 13.85.

N-[(3-Этиладамантан-1-ил)метил]-2-[1-(4-метоксифенил)-3,6-диазагомоадамантан-9-илиден]гидразин-1-карбоксамид (3c). Получали аналогично **3a** из 200 мг (0.7 ммоль) 9-гидразино-1-(4-метоксифенил)-3,6-диазагомоадамантана и 153 мг (0.7 ммоль) 1-этил-3-(изоцианатометил)адамантана. Выход 289 мг (82%). Порошок белого цвета, т.пл. 270–271°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.69 т (3H, CH_2CH_3 ,

J 5.5 Гц), 1.03 д (2H, CH_2CH_3 , J 6.6 Гц), 1.47–1.25 м (14H, Ad), 1.68 к (1H, CH, J 7.2 Гц), 1.95 т (4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, J 5.2 Гц), 2.89 с (2H, CH_2), 3.48 д (8H, $4\text{NCH}_2\text{C}$, J 13.2 Гц), 3.67 с (3H, OCH_3), 5.50 с (1H, NH), 6.88 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.18 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 9.35 с (1H, NH). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 505 (5) $[M]^+$, 135 (100) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: C 71.29; H 8.56; N 13.77. $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.25; H 8.57; N 13.85.

***N*-[(3-Этиладамантан-1-ил)метил]-2-[1-(4-метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантан-9-илиден]гидразин-1-карбоксамид (3d)**. Получали аналогично **3a** из 200 мг (0.67 ммоль) 9-гидразино-1-(4-метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантана и 146 мг (0.67 ммоль) 1-этил-3-(изоцианатометил)адамантана. Выход 273 мг (79%). Порошок белого цвета, т.пл. 275–276°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.69 т (3H, CH_2CH_3 , J 5.5 Гц), 1.03 д (2H, CH_2CH_3 , J 6.6 Гц), 1.47–1.25 м (14H, Ad), 1.68 к (1H, CH, J 7.2 Гц), 1.95 т (4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, J 5.2 Гц), 2.79 с (2H, CH_2), 2.93 с (2H, CH_2), 3.48 д (8H, $4\text{NCH}_2\text{C}$, J 13.2 Гц), 3.67 с (3H, OCH_3), 5.50 с (1H, NH), 6.88 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.18 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 9.31 с (1H, NH). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 519 (1) $[M]^+$, 135 (100) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: C 71.68; H 8.68; N 13.45. $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.64; H 8.73; N 13.48.

***N*-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-2-[1-(4-метоксифенил)-3,6-диазагомоадамантан-9-илиден]гидразин-1-карбоксамид (3e)**. Получали аналогично **3a** из 200 мг (0.7 ммоль) 9-гидразино-1-(4-метоксифенил)-3,6-диазагомоадамантана и 145 мг (0.7 ммоль) 1,3-диметил-5-изоцианатоадамантана. Выход 260 мг (76%). Порошок белого цвета, т.пл. 185–186°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.01 с (6H, 2CH_3), 1.47–1.25 м (13H, Ad), 1.68 к (1H, CH, J 7.2 Гц), 1.95 т (4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, J 5.2 Гц), 3.48 д (8H, $4\text{NCH}_2\text{C}$, J 13.2 Гц), 3.67 с (3H, OCH_3), 5.50 с (1H, NH), 6.88 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.20 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 9.36 с (1H, NH). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 491 (3) $[M]^+$, 135 (100) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: C 70.88; H 8.46; N 14.17. $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.84; H 8.41; N 14.24.

1-(4-Метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантан-9-он *O*-[(3-этиладамантана-1-ил)карбамоил] оксим (4a). Получали аналогично **3a** из 200 мг (0.67 ммоль) 1-(4-метоксибензил)-3,6-ди-

азагомоадамантан-9-он оксима и 137 мг (0.67 ммоль) 1-этил-3-изоцианатоадамантана. Выход 300 мг (90%). Порошок белого цвета, т.пл. 278–279°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.69 (3H, CH_2CH_3 , J 5.5 Гц), 1.03 д (2H, CH_2CH_3 , J 6.6 Гц), 1.47–1.21 м (14H, Ad), 2.60 к (1H, CH, J 13.2 Гц), 2.79 т (4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, J 11.2 Гц), 3.39 д (8H, $4\text{NCH}_2\text{C}$, J 13.2 Гц), 3.66 с (3H, OCH_3), 6.74 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 6.98 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 10.35 с (1H, NH). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 506 (1) $[M]^+$, 135 (100) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: C 71.17; H 8.46; N 11.07. $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.11; H 8.36; N 11.06.

1-(4-Метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантан-9-он *O*-[(3-этиладамантан-1-ил)метил]карбамоил оксим (4b). Получали аналогично **3a** из 200 мг (0.67 ммоль) 1-(4-метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантан-9-он оксима в и 146 мг (0.67 ммоль) 1-этил-3-(изоцианатометил)адамантана. Выход 293 мг (85%). Порошок белого цвета, т.пл. 222–223°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.69 т (3H, CH_2CH_3 , J 5.5 Гц), 1.03 д (2H, CH_2CH_3 , J 6.6 Гц), 1.47–1.21 м (14H, Ad), 2.60 к (1H, CH, J 13.2 Гц), 2.79 т (4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, J 11.2 Гц), 2.86 с (2H, CH_2), 2.91 с (2H, CH_2), 3.39 д (8H, $4\text{NCH}_2\text{C}$, J 13.2 Гц), 3.66 с (3H, OCH_3), 6.76 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.01 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 10.41 с (1H, NH). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 506 (1) $[M]^+$, 135 (100) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: C 71.55; H 8.56; N 10.69. $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.51; H 8.52; N 10.76.

1-(4-Метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантан-9-он *O*-[(3,5-диметиладамантана-1-ил)карбамоил] оксим (4c). Получали аналогично **3a** из 200 мг (0.67 ммоль) 1-(4-метоксибензил)-3,6-диазагомоадамантан-9-он оксима и 137 мг (0.67 ммоль) 1,3-диметил-5-изоцианатоадамантана. Выход 263 мг (79%). Порошок белого цвета, т.пл. 199–200°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.02 с (6H, 2CH_3), 1.47–1.21 м (13H, Ad), 2.60 к (1H, CH, J 12.8 Гц), 2.79 т (4H, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, J 11.2 Гц), 3.39 д (8H, $4\text{NCH}_2\text{C}$, J 13.2 Гц), 6.75 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 3.67 с (3H, OCH_3), 7.03 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 10.26 с (1H, NH). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 506 (1) $[M]^+$, 135 (100) $[\text{Ad}]^+$. Найдено, %: C 71.17; H 8.46; N 11.07. $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.11; H 8.36; N 11.06.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-60024.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Arand M., Grant D.F., Beetham J.K., Friedberg T., Oesch F., Hammock B.D. *FEBS Lett.* **1994**, *338*, 251–256. doi 10.1016/0014-5793(94)80278-5
- Spector A.A., Fang X., Snyder G.D., Weintraub N.L. *Prog. Lipid Res.* **2004**, *43*, 55–90. doi 10.1016/s0163-7827(03)00049-3
- Fleming I., Rueben A., Popp R., Fisslthaler B., Schrodt S., Sander A., Haendeler J., Falck J.R., Morisseau C., Hammock B.D., Busse R. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* **2007**, *27*, 2612–2618. doi 10.1161/ATVBAHA.107.152074
- Yu Z., Xu F., Huse L.M., Morisseau C., Draper A.J., Newman J.W., Parker C., Graham L., Engler M.M., Hammock B.D., Zeldin D.C., Kroetz D.L. *Circ. Res.* **2000**, *87*, 992–998. doi 10.1161/01.res.87.11.992
- 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
- Hwang S.H., Tsai H.J., Liu J.Y., Morisseau C., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3825–3840. doi 10.1021/jm070270t
- Burmistrov V., Morisseau C., Lee K.S.S., Shihadih D.S., Harris T.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2193–2197. doi 10.1016/j.bmcl.2014.03.016
- Бурмистров В.В., Першин В.В., Бутов Г.М. *Изв. ВолгГТУ.* **2012**, *5*, 62–66.
- 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
- Бутов Г.М., Першин В.В., Бурмистров В.В. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 601–602. [Butov G.M., Pershin V.V., Burmistrov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 606–607.] doi 10.1134/S1070428011040221
- Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Далингер И.Л., Вацадзе И.А., Шкинева Т.К., Данилов Д.В. *ХТС.* **2014**, *50*, 1869–1876. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Dalinger I.L., Vatsadze I.A., Shkineva T.K., Danilov D.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *50*, 1719–1726.] doi 10.1007/s10593-015-1643-3
- Кузнецов А.И., Аласади Р.Т., Сенан И.М., Серова Т.М. *Изв. АН Сер. хим.* **2014**, *63*, 2195. [Kuznetsov, A.I., Alasadi R.T., Senan I.M., Serova T.M. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 2195–2197.] doi 10.1007/s11172-014-0719-z
- Nuzillard J.-M., Connolly J.D., Delaude C., Richard B., Zèches-Hanrot M., Le Men-Olivier L. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 11511–11518. doi 10.1016/S0040-4020(99)00661-4
- Аласади Р.Т., Разенко И.О., Бураков В.В., Прошин А.Н., Серова Т.Н., Кузнецов А.И. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 750–754. [Alasadi R.T., Razenko I.O., Burakov V.V., Proshin A.N., Serova T.M., Kuznetsov A.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 740–744.] doi 10.1134/S1070428016050213
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3–26. doi 10.1016/s0169-409x(00)00129-0
- Кузнецов А.И., Аласади Р.Т., Сенан И.М., Серова Т.М. *Изв. АН Сер. хим.* **2015**, *64*, 962–964. [Kuznetsov A.I., Alasadi R.T., Senan I.M., Serova T.M. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 962–964.] doi 10.1007/s11172-015-0964-9

Reactions of Adamantylcontaining Isocyanates with 3,6-Diazahomoadamantan-9-iliden Hydrazines and Oximes

R. T. Alasadi^{a, b}, V. V. Burmistrov^c, D. A. Pitushkin^c, **A. I. Kuznetsov^b** and G. M. Butov^{c, *}

^a University of Kerbala, 56001, Iraq, Kerbala

^b MIREA – Russian Technological University, Moscow Institute of Fine Chemical Technologies,
119571, Russia, Moscow, pr. Vernadskogo 86

^c Volzhsky Polytechnic Institute (branch) Volgograd State Technical University, 404131, Russia, Volzhsky, ul. Engelsa 42a
*e-mail: butov@volpi.ru

Received January 10, 2020; revised February 12, 2020; accepted February 13, 2020

Carboxamides and carbamoyl oximes containing both adamantyl and 3,6-diazahomoadamantyl fragments were synthesized. Reactions proceed with high yields in mild conditions. Synthesized compounds are promising as soluble epoxide hydrolase inhibitors.

Keywords: adamantane, 3,6-diazahomoadamantane, carboxamide, oxime, urea, soluble epoxide hydrolase