ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 3, с. 339–351

УДК 547.239

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: VIII.[1] СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1-[(3-ХЛОРАДАМАНТАН-1-ИЛ)МЕТИЛ]-3-(ФТОР, ХЛОРФЕНИЛ) МОЧЕВИН И СИММЕТРИЧНЫХ ДИМОЧЕВИН

© 2021 г. Д. В. Данилов[a], В. В. Бурмистров[a, b], Я. П. Кузнецов[a], В. С. Дьяченко[a, b], Е. В. Рассказова[a, b], Г. М. Бутов[a, b, *]

[a] *ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ, Россия, 400005 Волгоград, просп. Ленина, 28*
[b] *ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ, Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42а*
**e-mail: butov@volpi.ru*

Поступила в редакцию 20.11.2020 г.
После доработки 26.11.2020 г.
Принята к публикации 28.11.2020 г.

Описан новый способ синтеза адамантилсодержащих изоцианатов с атомом хлора в узловом положении адамантана. Реакцией (3-хлорадамантан-1-ил)метилизоцианата с фтор- и хлорзамещенными анилинами и алифатическими диаминами синтезированы две серии 1,3-дизамещенных мочевин, содержащих в своей структуре 3-хлорадамантан-1-ильный радикал. Выходы целевых продуктов составили 53–94%. Синтезированные мочевины – перспективные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы человека.

Ключевые слова: адамантан, изоцианат, мочевина, фтор, хлор, растворимая эпоксидгидролаза, sEH

DOI: 10.31857/S0514749221030022

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы перспективной мишенью для лечения нейропатической боли у человека и млекопитающих служит растворимая эпоксидгидролаза (sEH) [2, 3]. Ингибирование sEH высокоактивными ингибиторами ($IC_{50} \leq 1$ нмоль/л) позволяет сохранять высокую концентрацию эпоксижирных кислот – метаболитов арахидоновой кислоты, что оказывает положительное влияние при терапии заболеваний почек и гипертонической болезни [4, 5], а также в терапии болевых состояний [6].

Быстрый метаболизм *in vivo*, наряду с неудовлетворительными физическими свойствами (низкая водорастворимость и высокая температура плавления), – ключевой недостаток адамантилсодержащих ингибиторов sEH [7] уреидного типа и их структурных аналогов [8], которые мешают выходу таких соединений на фармацевтический рынок. В этой связи, модификация адамантильной части молекулы – перспективное направление для устранения существующих недостатков ингибиторов she [9], а создание эффективных ингибиторов фермента, участвующего в медиации нейропатической боли – актуальное направление в современной медицинской химии.

Основное направление метаболизма адамантилсодержащих ингибиторов *in vivo* и *in vitro* (под действием микросом печени) – гидроксилирование

[1] Сообщение VII см. [1].

мостиковых и узловых положений в адамантане [10, 11], а скорость метаболизма пропорциональна липофильности [9]. Ранее нами было показано, что введение метильных групп в узловые положения адамантильного радикала [9] не защищает адамантильный фрагмент от действия цитохромов P450, а напротив, приводит к возрастанию скорости метаболизма. Ингибирующая активность метаболитов по адамантильной группе существенно снижается (в ~50 раз), по сравнению с исходными соединениями [10]. В этой связи перспективным направлением модификации липофильной группы каркасной природы выступает введение акцепторных групп, например, галогенов. По-видимому, введение атомов хлора в узловые положения адамантильного фрагмента, позволит изменить метаболизм известных ингибиторов sEH.

Сведения о адамантилсодержащих мочевинах с фрагментами адамантана замещенными атомами хлора в научной литературе практически отсутствуют. Так, известен синтез 1-(3-хлорадамантан-1-ил)-3-{2-[({5-[(диметиламино)метил]фуран-2-ил}метил)тио]этил}мочевины и испытания ее, в числе других 1,3-дизамещенных мочевин, в качестве ингибиторов сборки капсида вируса ВИЧ-1 [12]. (*S*)-3-{3-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]уреидо}-2-(2,6-дихлорбензамидо)пропионовая кислота запатентована в качестве ингибитора интегрина α2β1 для лечения астмы [13]. Также нами ранее были получены 4-({4-[3-(3-хлорадамант-1-ил)-уреидо]циклогексил}окси)бензойная кислота [14] и симметричная *N*,*N*′-бис(3-хлорадамантан-1-ил)-мочевина [15]. Введение атома хлора в адамантильную группу способствовало увеличению ингибирующей активности в ~1.5–2 раза и увеличению водорастворимости в ~ 3.1 и 20 раз [9].

Находят применение в медицинской химии и некоторые другие соединения, содержащие 3-хлорадамантан-1-ильный фрагмент. Например, у 3-(4-{[(3-хлорадамантан-1-ил)амино]метил}фенил)-*N*-гидроксиакриламида обнаружена ингибирующая активность (IC_{50} = 40 нмоль/л) в отношении гистон деацетилазы [16]. *N*-(3-Хлорадамантан-1-ил)-2-{5-[(*S*)-2-цианопирролидин-1-карбонил]-2*H*-тетразол-2-ил}ацетамид исследовался в качестве ингибитора дипептидил пептидазы-IV [17]. Аналогичной активностью обладает 3-{4-[*N*-(3-хлорадамантан-1-ил)сульфамоил]фенил}-*N*-гидроксиакриламид и некоторые его производные [18]. В последней работе 3-хлорадамантан-1-ильный фрагмент вводили с целью преодоления резистентности некоторых видов рака легких (NSCLC) к цисплатину.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

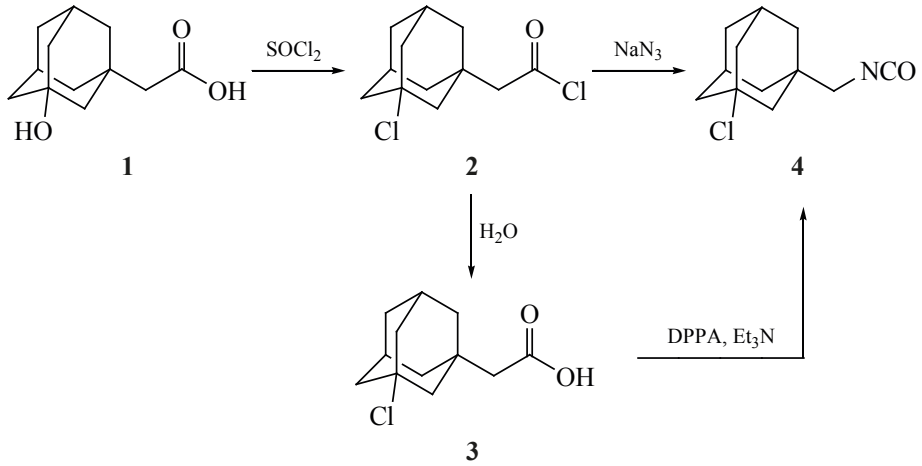
В этой связи нами впервые осуществлен синтез мочевин и симметричных димочевин, содержащих (3-хлорадамантан-1-ил) радикал и метиленовый мостик, отделяющий его от уреидной группы. Введение метиленового мостика, как было показано ранее, способствует повышению активности ингибирования, из-за лучшей подстройки в активном эпоксидгидролазном центре sEH и некоторому увеличению растворимости [9]. Синтез мочевин и димочевин осуществлен из (3-хлорадамантан-1-ил)метилизоцианата (**4**), сведения о котором в литературе отсутствуют.

В литературе описаны методы синтеза 3-хлорадамантилуксусной кислоты (**3**), которая может выступить в качестве прекурсора для получения изоцианата **4**: из 3-нитроксиадамантилуксусной кислоты с выходом 40% [19] и 3-ацетамидоадамантилуксусной кислоты с выходом 22–76% [20], или непосредственно из адамантилуксусной кислоты с выходом 74% [21, 22]. Описанные методы отличаются многостадийностью и использованием концентрированных минеральных кислот.

Нами предложен новый способ синтеза кислоты **3** из 3-гидроксиадамантилуксусной кислоты (**1**) [23]. Обработкой кислоты **1** хлористым тионилом получали хлорангидрид 3-хлорадамантилуксусной кислоты (**2**), который затем гидролизом в нейтральной среде, превращали в 3-хлорадамантилуксусную кислоту (**3**) с выходом 45%. Действием на кислоту **3** эквимолярных количеств дифенилфосфорил азида (DPPA) и триэтиламина был синтезирован (3-хлорадамантан-1-ил)метилизоцианат (**4**) с выходом 80% (схема 1). Данный изоцианат **4** был также получен *one pot* реакцией Курциуса из хлорангидрида **2** в гетерофазной реакции с азидом натрия в толуоле с выходом 72%.

Практическое применение имеют оба способа. Так кислота **3**, в отличие от хлорангидрида **2** может храниться продолжительное время и по не-

Схема 1



обходимости использоваться для одностадийного синтеза изоцианата **4**. С другой стороны, синтез напрямую из хлорангидрида сокращает количество стадий синтеза и выделения.

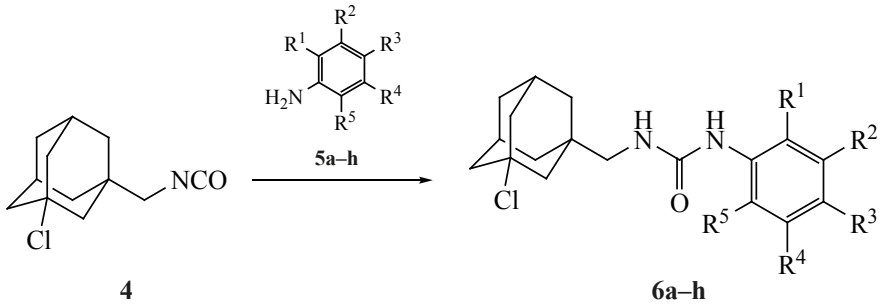
Для синтеза 1,3-дизамещенных мочевин **6a–r** из изоцианата **4** были выбраны фтор- и (или) хлорзамещенные анилины **5a–h** (схема 2), алифатические диамины **5i–p** (схема 3), а также амин, на основе которого ранее были получены наиболее активные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы (sEH) [7] – *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойная кислота (**5q**, схема 4). Мочевины, содержащие 2-фторфенильный фрагмент, ранее уже показали высокую активность при ингибировании растворимой эпоксидгидролазы человека [24], активность димочевин также была неоднократно подтверждена [25].

Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных мочевин **6a–r** представлены в таблице.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F, а также масс-спектрометрией. В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **6a–h** присутствует два характерных сигнала протонов NH мочевинной группы. Сигнал в области 6.20–6.45 м.д. соответствуют протону NH-группы ближней к адамантильному фрагменту. В отличие от аналогичных соединений, в которых мочевинная группа связана непосредственно с адамантильным радикалом (5.79–6.50), наличие метиленового мостика снижает влияние ароматического фрагмента на данные протоны. Сигнал в области 7.75–8.92 м.д. соответствуют протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом.

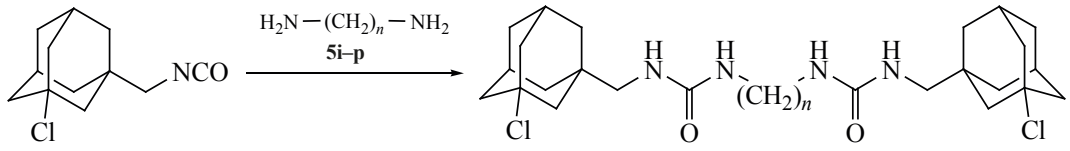
В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **6i–p** химический сдвиг протонов NH, расположенных ближе к

Схема 2



R^2 = F, R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H (**6a**); R^3 = F, R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H (**5b**);
R^1 = R^5 = F, R^2 = R^3 = R^4 = H (**5c**); R^3 = R^4 = F, R^1 = R^2 = R^5 = H (**5d**);
R^2 = R^4 = F, R^1 = R^3 = R^5 = H (**5e**); R^2 = Cl, R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H (**5f**);
R^2 = Cl, R^3 = F, R^1 = R^4 = R^5 = H (**5g**); R^2 = F, R^3 = Cl, R^1 = R^4 = R^5 = H (**5h**).

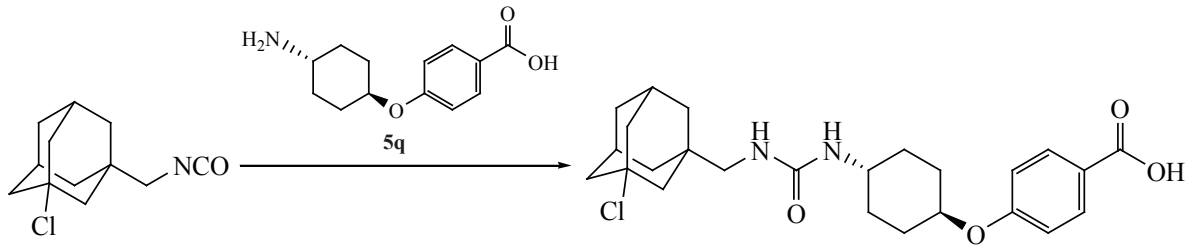
Схема 3



4 **6i–p**

n = 2 (**i**), 3 (**j**), 4 (**k**), 5 (**l**), 6 (**m**), 7 (**n**), 8 (**o**), 10 (**p**).

Схема 4



4 **6q**

адамантильному фрагменту, находится в области 5.81–5.96. Сигнал протонов NH связанных с метиленовыми мостиками $–(CH_2)_n–$ между мочевинными группами уходит в более сильное поле по мере увеличения n (с 5.80 для n = 2 до 5.70 для n = 10). В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **6i** и **6j** сигнал протонов NH связанных с метиленовым мостиком линкера $–(CH_2)_n–$ (n = 2 и n = 3 соответственно) представляет собой уширенный синглет. В спектрах соединений **6k–p** (n = 4–10) данный сигнал расщепляется до триплета с КССВ 6.0 Гц. Эти изменения в характерах сигналов протонов NH при различных значениях n вероятно связаны с преобладанием одной из граничных таутомерных форм (**A**, схема 5) для соединений **6i** и **6j** и заторможенным вращением вокруг соответствующей связи C=N. Преобладание одной из форм связано с взаимным влиянием двух мочевинных групп друг на друга через связывающий их метиленовый мостик. С ростом числа метиленовых звеньев электроноакцепторное влиянием атомов азота компенсируется электронодонорным эффектом этих дополнительных звеньев.

В спектрах ЯМР ^{19}F атомы фтора в положении 2 ароматического кольца характеризуются сигналами в области –119.10 м.д., в положении 3 –109.98÷–137.72 м.д. и в положении 4 в области –122.73÷–148.42 м.д. Сдвиги сигналов атомов фтора зависят от наличия других атомов фтора и хлора в ароматическом кольце.

Рассчитанный коэффициент липофильности Log$P$ для соединений **6a–h** находится в пределах 4.63–5.26. Значения липофильности практически идентичны аналогичным соединениям, полученным на основе незамещенного 1-изоцианатоадамантана (4.49–5.14), однако ранее нами было показано, что введение метиленового мостика между адамантильным фрагментом и мочевинной группой повышает водорастворимость соответствующих соединений [9]. В сравнении с соединениями, содержащими метиленовый мостик, но не имеющих заместителей в адамантане [25] введение двух атомов хлора незначительно увеличивает липофильность (повышение Log$P$ на 0.22 единицы с 6.83 для **6m** против 6.61 для незамещенного аналога [25]). При этом введение каждой дополнительной метиленовой группы повышает коэффициент липофильности на ~0.5 единиц.

Температуры плавления мочевин **6a–h** находятся в пределах 124–180°C. При наличии в кольце двух атомов галогенов температура плавления практически не зависит от положения атома хлора, а от положения атома фтора возрастает в ряду *орто*- < *мета*- < *пара*-. Температура плавления полученных соединений на 13–57°C ниже, чем у аналогичных соединений, но полученных на основе незамещенного 1-изоцианатоадамантана и на ~10°C выше чем у аналогичных мочевин полученных из 1-изоцианатометиладамантана.

Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **6a–r** и их аналогов

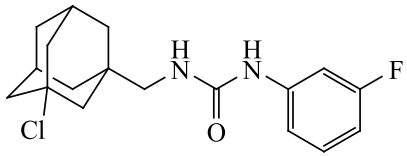
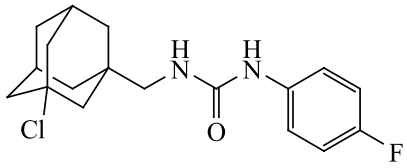
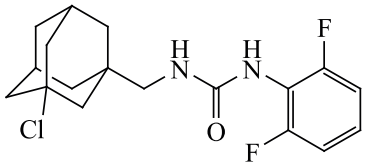
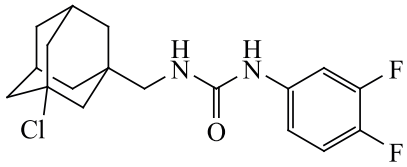
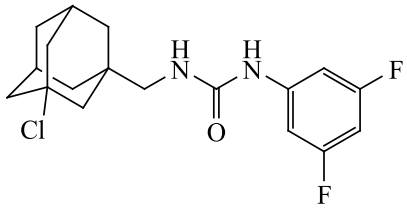
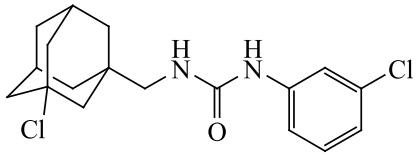
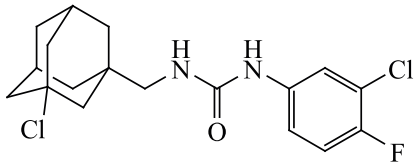
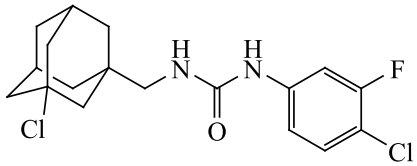
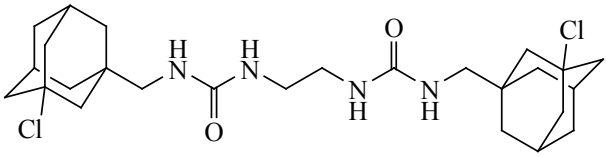
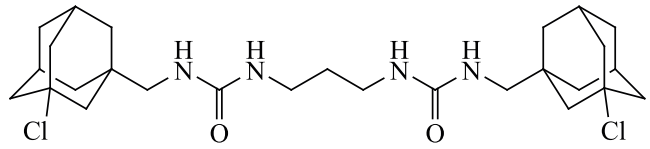
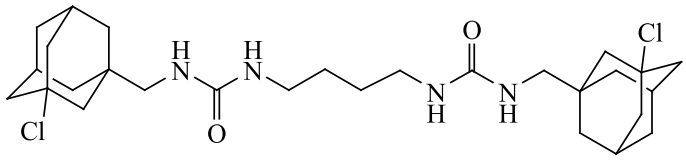
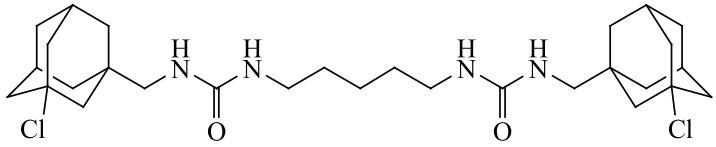
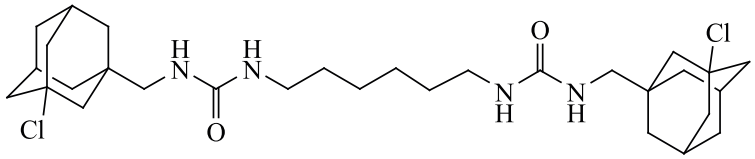
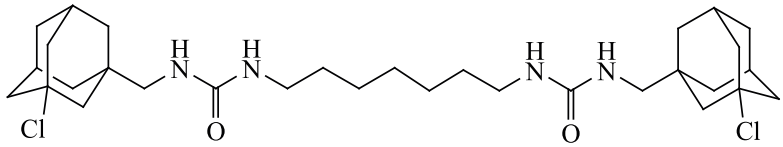
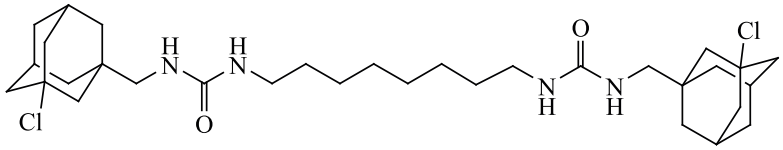
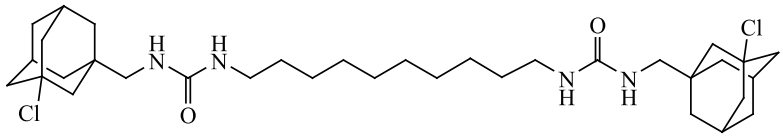
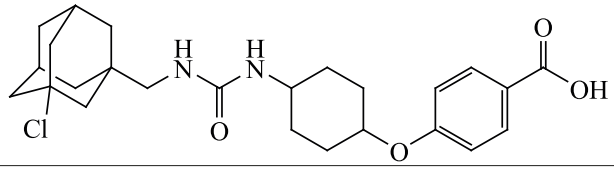
Соединение	Структура	Mr	LogP^a	$t_{пл}$, °C	Выход, %
6a		336	4.63	136–137	60
6b		336	4.66	180–181	86
6c		354	4.72	149–150	63
6d		354	4.75	167–168	81
6e		354	4.75	138–139	70
6f		353	5.15	171–172	84
6g		371	5.26	169–170	82
6h		371	5.26	124–125	85
6i		511	5.28	223–224	98

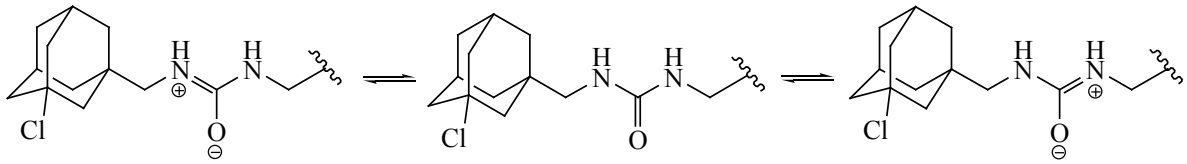
Таблица. (*продолжение*).

Соединение	Структура	Mr	Log$P$[a]	$t_{пл}$, °C	Выход, %
6j		525	5.55	195–196	83
6k		539	5.82	214–215	98
6l		553	6.33	158–159	99
6m		567	6.83	149–150	89
6n		581	7.33	165–166	92
6o		595	7.84	188–189	94
6p		623	8.62	190–191	77
6q		461	5.31	192–193	53

[a] Рассчитан с помощью программы Molinspiration (http://www.molinspiration.com) © Molinspiration Cheminformatics

Для серии димочевин **6i–p** был обнаружен интересный эффект зависимости температуры плавления от длины метиленового мостика, при котором, температура плавления мочевин с нечетным числом атомов углерода в метиленовом мостике между мочевинными группами ниже, чем температура плавления соседних мочевин с четным числом углеродных атомов в мостике (рис. 1). Ранее нами наблюдалось подобное явление для серии аналогичных димочевин, полученных на осно-

Схема 5



A **B**

ве незамещенного 1-изоцианатоадамантана [26]. Однако в том случае наблюдался обратный эффект и ниже была температура плавления димочевин с четными мостиками.

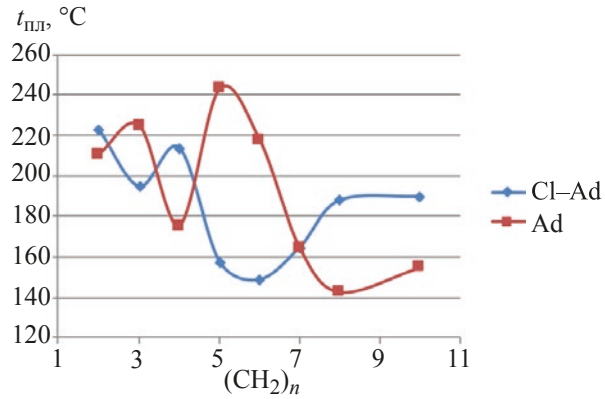
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 3-хлоранилин (99%, CAS 108-42-9), 3-хлор-4-фторанилин (98%, CAS 367-21-5), триэтиламин (BioUltra ≥99.5%, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2), 1,2-диаминоэтан (≥99%, CAS 107-15-3), 1,3-диаминопропан (≥99%, CAS 109-76-2), 1,4-диаминобутан (99%, CAS 110-60-1), 1,5-диаминопентан (≥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), 1,10-диаминодекан (97%, CAS 646-25-3) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 4-фторанилин (99%, CAS 371-40-4), 2,6-дифторанилин (98%, CAS 5509-65-9), 3,4-дифторанилин (98+%, CAS 3863-11-4), 3-фторанилин (98%, CAS 372-19-0) производства фирмы «abcr»; 4-хлор-3-фторанилин (98%, CAS 367-22-6) производства фирмы «J&K»; 3,5-дифторанилин (98%, CAS 372-39-4) производства фирмы «Fluorochem» использовали без очистки.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 7820A/MSD 5975» (Agilent Technologies, США) и «Advion expression» (Advion Inc., США) в режиме full scan (ESI). Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе DMSO-d_6; химические сдвиги ^{1}H приведены относительно $SiMe_4$. 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-Хлор-1-адамантилуксусная кислота (3). К 1 г (4.8 ммоль) 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислоты (**1**) прибавляли 1.25 г (10.5 ммоль) хлористого тионила и выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре 3 ч, а затем при температуре его кипения в течение 1.5 ч. Избыток хлористого тионила отгоняли и остаток вакуумировали. К полученному хлорангидриду прилили 10 мл воды и перемешивали при комнатной температуре 8 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 0.5 г (45%), т.пл. 182–183°C (лит. 183°C [18]; 182–183.5°C [20]). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 228 (6.0) $[M]^+$, 193 (100) $[M – Cl]^+$, 169 (100) $[Ad–Cl]^+$, 147 (10.0) $[Ad–CH_2]^+$, 133 (80.0) $[Ad]^+$. Найдено, %: C 63.05; H 7.50. $C_{12}H_{17}ClO_2$. Вычислено, %: C 63.02; H 7.49. *M* 228.72.

(3-Хлорадамантан-1-ил)метилизоцианат (4). *a*. К 10 г (0.048 моль) 3-гидрокси-1-адамантилуксусной кислоты (**1**) прибавляли 12.5 г (0.105 моль) хлористого тионила и выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре 3 ч, а затем при температуре его кипения в течение 1.5 ч. Избыток хлористого тионила отгоняли и остаток вакуумировали. Полученный хлорангидрид взвешивали и



Зависимость температуры плавления димочевин **6i–p** и их аналогов, содержащих незамещенный адамантильный фрагмент, от длины метиленового мостика между мочевинными группами

растворяли в безводном толуоле. Полученный раствор хлорангидрида 3-хлор-1-адамантилуксусной кислоты (**2**) прикапывали в течение 1 ч к суспензии 3.4 г (0.052 моль) азида натрия в 125 мл безводного толуола и 25 мл ацетонитрила. Затем реакционную смесь выдерживали в течение 1 ч при температуре кипения растворителя до полного прекращения выделения азота. Реакционную смесь фильтровали, отгоняли растворитель. Продукт перегоняли в вакууме. Выход 7.75 г (72%), маслянистая жидкость.

б. К смеси 0.5 г (2.18 ммоль) 3-хлор-1-адамантилуксусной кислоты (**3**) и 0.22 г (2.18 ммоль) триэтиламина в 10 мл безводного толуола прикапывали в течение 10 мин 0.6 г (2.18 ммоль) дифенилфосфорилазида при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали 30 мин до полного прекращения выделения азота. Толуол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 0.395 г (80%). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.47–1.51 м (2H, Ad), 1.51–1.55 м (2H, Ad), 1.58–1.62 м (1H, Ad), 1.67–1.72 м (1H, Ad), 1.91–1.94 м (2H, Ad), 2.04–2.09 м (2H, Ad), 2.12–2.16 м (2H, Ad), 2.25–2.30 м (2H, Ad), 3.08 с (2H, C<u>H</u>$_2$–NCO). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 225 (6.5) $[M]^+$, 183 (1.0) $[Cl–Ad–CH_2]^+$, 169 (100) $[AdCl]^+$, 147 (5.0) $[Ad–CH_2]^+$, 133 (87.0) $[Ad]^+$. Найдено, %: C 63.90; H 7.18; N 6.17. $C_{12}H_{16}ClNO$. Вычислено, %: C 63.86; H 7.15; N 6.21. *M* 225.72.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(3-фторфенил)мочевина (6a). К 0.2 г (0.88 ммоль) 3-хлор-1-(изоцианатометил)адамантана (**4**) в 5 мл диметилформамида прибавляли 0.1 г (0.90 ммоль) 3-фторанилина (**5a**) и 0.14 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 0.18 г (60%), т.пл. 136–137°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.37–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.55 м (1H, Ad), 1.59–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.90 д (2H, C<u>H</u>$_2$–NH, *J* 6.0 Гц), 6.33 т (1H, N<u>H</u>–CH_2, *J* 6.6 Гц), 6.69 д.д.д.д (1H, 4-H Ph, J_1 0.9, J_2 2.7, J_3 8.5, J_4 9.3 Гц), 7.00 д.д.д (1H, 6-H Ph, J_1 0.9, J_2 2.1, J_3 9.3 Гц), 7.24 т.д (1H, 5-H Ph, J_1 7.2, J_2 8.5 Гц), 7.45 д.т (1H, 2-H Ph, J_1 2.4, J_2 12.0 Гц), 8.67 с (1H, N<u>H</u>–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –112.46. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 371 (100) $[M + Cl]^+$, 335 (1.7) $[M – 1]^+$. Найдено, %: C 64.23; H 6.57; N 8.29; F 5.68. $C_{18}H_{22}ClFN_2O$. Вычислено, %: C 64.19; H 6.58; N 8.32; F 5.64. *M* 336.84.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(4-фторфенил)мочевина (6b). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.1 г 3-фторанилина (**5b**). Выход 0.258 г (86%), т.пл. 180–181°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.36–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.54 м (1H, Ad), 1.60–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.89 д (2H, C<u>H</u>$_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 6.20 т (1H, N<u>H</u>–CH_2, *J* 6.6 Гц), 7.03–7.07 м (2H, 2,6-H Ph), 7.37–7.40 м (2H, 3,5-H Ph), 8.40 с (1H, N<u>H</u>–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ, м.д.: 31.40 (2C, Ad), 34.85 (Ad), 38.23 (2C, Ad), 38.89 (<u>C</u>H$_2$–Ad), 47.21 (2C, Ad), 49.85 (Ad), 50.19 (Ad), 70.51 (<u>C</u>–Cl), 115.55 д (2C, 3,5-C аром., *J* 85 Гц), 119.50 (2C, 2,6-C аром.), 137.37 (1-C аром.), 154.72 (C=O), 155.93 (C–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –122.73. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 371 (100) $[M + Cl]^+$. Найдено, %: C 64.18; H 6.60; N 8.28; F 5.60. $C_{18}H_{22}ClFN_2O$. Вычислено, %: C 64.19; H 6.58; N 8.32; F 5.64. *M* 336.84.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(2,6-дифторфенил)мочевина (6c). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.12 г 2,6-дифторанилина (**5c**). Выход 0.198 г (63%), т.пл. 149–150°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.36–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.54 м (1H, Ad), 1.60–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.89 д (2H, C<u>H</u>$_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 6.40 т (1H, N<u>H</u>–CH_2, *J* 6.6 Гц), 7.09 т (2H, 3,5-H Ph, *J* 8.4 Гц), 7.21–7.26 м (1H, 4-H Ph), 7.75 с (1H, N<u>H</u>–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –119.10 (2F). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 396 (100) $[M + CH_3CN]^+$. Найдено, %: C 60.95; H 5.99; N 7.87; F 10.75. $C_{18}H_{21}ClF_2N_2O$. Вычислено, %: C 60.93; H 5.97; N 7.90; F 10.71. *M* 354.83.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(3,4-дифторфенил)мочевина (6d). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.12 г 3,4-дифторанилина (**5d**). Выход 0.253 г (81%), т.пл. 167–168°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.36–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.54 м (1H, Ad), 1.60–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.89 д (2H, C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 6.30 т (1H, N$\underline{H}$–CH$_2$, *J* 6.6 Гц), 6.99–7.02 м (1H, 6-H Ph), 7.24–7.29 м (1H, 5-H Ph), 7.63 д.д.д (1H, 2-H Ph, J_1 2.5, J_2 7.5, J_3 13.4 Гц), 8.61 с (1H, N$\underline{H}$–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –148.42, –137.72. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 389 (100) [*M* + Cl]$^+$, 353 (2.5) [*M* – 1]$^+$. Найдено, %: C 60.97; H 5.95; N 7.93; F 10.70. $C_{18}H_{21}ClF_2N_2O$. Вычислено, %: C 60.93; H 5.97; N 7.90; F 10.71. *M* 354.83.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(3,5-дифторфенил)мочевина (6e). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.12 г 3,5-дифторанилина (**5e**). Выход 0.219 г (70%), т.пл. 138–139°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.36–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.54 м (1H, Ad), 1.60–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.89 д (2H, C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 6.43 т (1H, N$\underline{H}$–CH$_2$, *J* 6.6 Гц), 6.67 т.т (1H, 4-H Ph, J_1 2.4, J_2 9.4 Гц), 7.08–7.13 м (2H, 2,6-H Ph), 8.87 с (1H, N$\underline{H}$–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –109.98. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 389 (100) [*M* + Cl]$^+$, 353 (6.4) [*M* – 1]$^+$. Найдено, %: C 60.90; H 5.95; N 7.95; F 10.70. $C_{18}H_{21}ClF_2N_2O$. Вычислено, %: C 60.93; H 5.97; N 7.90; F 10.71. *M* 354.83.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(3-хлорфенил)мочевина (6f). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.12 г 3-хлоранилина (**5f**). Выход 0.263 г (84%), т.пл. 171–172°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.37–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.55 м (1H, Ad), 1.59–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.90 д (2H, C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.0 Гц), 6.30 т (1H, N$\underline{H}$–CH$_2$, *J* 6.6 Гц), 6.93 д.д.д (1H, 4-H Ph, J_1 1.0, J_2 2.2, J_3 7.8 Гц), 7.15 д.д.д (1H, 6-H Ph, J_1 0.9, J_2 2.0, J_3 8.3 Гц), 7.23 т (1H, 5-H Ph, *J* 7.8 Гц), 7.68 т (1H, 2-H Ph, *J* 2.0 Гц), 8.58 с (1H, N$\underline{H}$–Ph). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 387 (100) [*M* + Cl]$^+$, 353 (1.2) [*M*]$^+$. Найдено, %: C 61.22; H 6.31; N 7.90. $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O$. Вычислено, %: C 61.20; H 6.28; N 7.93. *M* 353.29.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(3-хлор-4-фторфенил)мочевина (6g). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.13 г 3-хлор-4-фторанилина (**5g**). Выход 0.272 г (82%), т.пл. 169–170°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.36–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.54 м (1H, Ad), 1.60–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.89 д (2H, C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 6.32 т (1H, N$\underline{H}$–CH$_2$, *J* 6.6 Гц), 7.19 д.д.д (1H, 5-H Ph, J_1 2.7, J_2 4.3, J_3 9.0 Гц), 7.26 т (1H, 6-H Ph, *J* 9.0 Гц), 7.77 д.д (1H, 2-H Ph, J_1 2.6, J_2 6.9 Гц), 8.60 с (1H, N$\underline{H}$–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –126.31. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 407 (100) [*M* + Cl]$^+$, 369 (2.1) [*M* – 2]$^+$. Найдено, %: C 58.25; H 5.67; N 7.51; F 5.15. $C_{18}H_{21}Cl_2FN_2O$. Вычислено, %: C 58.23; H 5.70; N 7.55; F 5.12. *M* 371.28.

1-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]-3-(4-хлор-3-фторфенил)мочевина (6h). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.13 г 4-хлор-3-фторанилина (**5h**). Выход 0.280 г (85%), т.пл. 124–125°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.36–1.41 м (2H, Ad), 1.43–1.47 м (2H, Ad), 1.50–1.54 м (1H, Ad), 1.60–1.64 м (1H, Ad), 1.84–1.86 м (2H, Ad), 1.98–2.02 м (2H, Ad), 2.04–2.08 м (2H, Ad), 2.16–2.18 м (2H, Ad), 2.89 д (2H, C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 6.45 т (1H, N$\underline{H}$–CH$_2$, *J* 6.6 Гц), 7.07 д.д.д (1H, 5-H Ph, J_1 0.9, J_2 2.4, J_3 8.8 Гц), 7.38 т (1H, 6-H Ph, *J* 8.8 Гц), 7.64 д.д (1H, 2-H Ph, J_1 2.4, J_2 12.5 Гц), 8.92 с (1H, N$\underline{H}$–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –115.43. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 407 (100) [*M* + Cl]$^+$, 369 (7.4) [*M* – 2]$^+$. Найдено, %: C 58.26; H 5.66; N 7.50; F 5.16. $C_{18}H_{21}Cl_2FN_2O$. Вычислено, %: C 58.23; H 5.70; N 7.55; F 5.12. *M* 371.28.

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис{3-[(3-хлорадамантан-1-ил)метил]мочевина} (6i). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.03 г 1,2-диаминоэтана (**5i**). Выход 0.224 г (98%), т.пл. 223–224°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.31–1.35 м (4H, Ad), 1.37–1.42 м (4H, Ad), 1.48–1.53 м (2H, Ad), 1.58–1.63 м (2H, Ad), 1.78–1.82 м (4H, Ad), 1.95–2.00 м (4H, Ad), 2.02–2.07 м (4H, Ad), 2.13–2.17 м (4H, Ad), 2.79 д (4H, C$\underline{H}_2$–

NH, *J* 6.0 Гц), 3.00–3.02 м (4H, NH–C$\underline{H}_2$–C$\underline{H}_2$–NH), 5.80 уш.с (2H, N$\underline{H}$–CH_2–CH_2–N$\underline{H}$), 5.96 т (2H, 2N$\underline{H}$–CH_2, *J* 6.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 546 (100) $[M + Cl]^+$. Найдено, %: C 61.08; H 7.90; N 10.92. $C_{26}H_{40}Cl_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 61.05; H 7.88; N 10.95. *M* 511.53.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис{3-[(3-хлорадамантан-1-ил)метил]мочевина} (6j). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.035 г 1,3-диаминопропана (**5j**). Выход 0.195 г (83%), т.пл. 195–196°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.31–1.35 м (4H, Ad), 1.37–1.42 м (4H, Ad), 1.43 квинтет (2H, NH–CH_2–C$\underline{H}_2$–CH_2–NH, *J* 6.8 Гц), 1.48–1.53 м (2H, Ad), 1.58–1.63 м (2H, Ad), 1.79–1.82 м (4H, Ad), 1.95–2.00 м (4H, Ad), 2.03–2.07 м (4H, Ad), 2.13–2.17 м (4H, Ad), 2.79 д (4H, 2C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 2.99 к (4H, NH–C$\underline{H}_2$–CH_2–C$\underline{H}_2$–NH), 5.77 уш.с (2H, N$\underline{H}$–CH_2–CH_2–CH_2–N$\underline{H}$), 5.91 т (1H, N$\underline{H}$–CH_2, *J* 6.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 560 (100) $[M + Cl]^+$. Найдено, %: C 61.70; H 8.10; N 10.70. $C_{27}H_{42}Cl_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 61.71; H 8.06; N 10.66. *M* 525.56.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис{3-[(3-хлорадамантан-1-ил)метил]мочевина} (6k). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.04 г 1,4-диаминобутана (**5k**). Выход 0.235 г (98%), т.пл. 214–215°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.31–1.35 м (4H, Ad), 1.34 уш.с (4H, CH_2–C$\underline{H}_2$–C$\underline{H}_2$–CH_2), 1.37–1.42 м (4H, Ad), 1.43 квинтет (2H, NH–CH_2–C$\underline{H}_2$–CH_2–NH, *J* 6.8 Гц), 1.48–1.53 м (2H, Ad), 1.58–1.63 м (2H, Ad), 1.79–1.82 м (4H, Ad), 1.95–2.00 м (4H, Ad), 2.03–2.07 м (4H, Ad), 2.13–2.17 м (4H, Ad), 2.78 д (4H, 2C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 2.96–3.00 м (4H, NH–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–NH), 5.74 т (2H, N$\underline{H}$–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–N$\underline{H}$, *J* 5.7 Гц), 5.82 т (1H, N$\underline{H}$–CH_2, *J* 6.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 574 (100) $[M + Cl]^+$. Найдено, %: C 62.30; H 8.25; N 10.40. $C_{28}H_{44}Cl_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 62.33; H 8.22; N 10.38. *M* 539.59.

1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис{3-[(3-хлорадамантан-1-ил)метил]мочевина} (6l). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.05 г 1,5-диаминопентана (**5l**). Выход 0.244 г (99%), т.пл. 158–159°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.21–1.26 м (2H, CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2), 1.31–1.35 м (4H, Ad), 1.36 квинтет (4H, CH_2–C$\underline{H}_2$–CH_2–C$\underline{H}_2$–CH_2, *J* 7.5 Гц), 1.38–1.42 м (4H, Ad), 1.48–1.53 м (2H, Ad), 1.58–1.63 м (2H, Ad), 1.78–1.81 м (4H, Ad), 1.95–2.00 м (4H, Ad), 2.03–2.07 м (4H, Ad), 2.13–2.17 м (4H, Ad), 2.78 д (4H, 2C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 2.97 к (4H, NH–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 5.72 т (2H, N$\underline{H}$–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–N$\underline{H}$, *J* 5.8 Гц), 5.82 т (1H, N$\underline{H}$–CH_2, *J* 6.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 588 (100) $[M + Cl]^+$. Найдено, %: C 62.90; H 8.34; N 10.14. $C_{29}H_{46}Cl_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 62.92; H 8.38; N 10.12. *M* 553.61.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис{3-[(3-хлорадамантан-1-ил)метил]мочевина} (6m). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.055 г 1,6-диаминогексана (**5m**). Выход 0.225 г (89%), т.пл. 149–150°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.23–1.27 м (4H, CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2), 1.31–1.35 м (4H, Ad), 1.34 квинтет (4H, CH_2–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–CH_2, *J* 7.5 Гц), 1.38–1.42 м (4H, Ad), 1.48–1.53 м (2H, Ad), 1.58–1.63 м (2H, Ad), 1.78–1.81 м (4H, Ad), 1.95–2.00 м (4H, Ad), 2.03–2.07 м (4H, Ad), 2.13–2.17 м (4H, Ad), 2.78 д (4H, 2C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 2.97 к (4H, NH–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 5.71 т (2H, N$\underline{H}$–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–N$\underline{H}$, *J* 5.8 Гц), 5.81 т (1H, N$\underline{H}$–CH_2, *J* 6.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 602 (100) $[M + Cl]^+$). Найдено, %: C 63.44; H 8.50; N 9.90. $C_{30}H_{48}Cl_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 63.48; H 8.52; N 9.87. *M* 567.64.

1,1'-(Гептан-1,7-диил)бис{3-[(3-хлорадамантан-1-ил)метил]мочевина} (6n). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.06 г 1,7-диаминогептана (**5n**). Выход 0.237 г (92%), т.пл. 165–166°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.22–1.27 м (6H, CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–C$\underline{H}_2$–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2), 1.31–1.35 м (4H, Ad), 1.34 квинтет (4H, CH_2–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–CH_2, *J* 7.5 Гц), 1.38–1.42 м (4H, Ad), 1.48–1.53 м (2H, Ad), 1.58–1.63 м (2H, Ad), 1.78–1.81 м (4H, Ad), 1.95–2.00 м (4H, Ad), 2.03–2.07 м (4H, Ad), 2.13–2.17 м (4H, Ad), 2.78 д (4H, 2C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 2.97 к (4H, NH–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 5.70 т (2H, N$\underline{H}$–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–N$\underline{H}$, *J* 5.8 Гц), 5.81 т (1H, N$\underline{H}$–CH_2, *J* 6.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 616 (100) $[M + Cl]^+$. Найдено, %: C 63.98; H 8.70; N 9.64. $C_{31}H_{50}Cl_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 64.01; H 8.66; N 9.63. *M* 581.67.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис{3-[(3-хлорадамантан-1-ил)метил]мочевина} (6o). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.065 г 1,8-диаминооктана (**5o**). Выход 0.248 г (94%), т.пл. 188–189°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.22–1.27 м (8H, CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–C$\underline{H}_2$–C$\underline{H}_2$–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2), 1.31–1.35 м (4H, Ad), 1.34 квинтет (4H, CH_2–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–CH_2, *J* 7.5 Гц), 1.38–1.42 м (4H, Ad), 1.48–1.53 м (2H, Ad), 1.58–1.63 м (2H, Ad), 1.78–1.81 м (4H, Ad), 1.95–2.00 м (4H, Ad), 2.03–2.07 м (4H, Ad), 2.13–2.17 м (4H, Ad), 2.78 д (4H, 2C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 2.97 к (4H, NH–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 5.70 т (2H, N$\underline{H}$–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–N$\underline{H}$, *J* 5.8 Гц), 5.82 т (1H, N$\underline{H}$–CH_2, *J* 6.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 630 (100) $[M + Cl]^+$. Найдено, %: C 64.55; H 8.83; N 9.44. $C_{32}H_{52}Cl_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 64.52; H 8.80; N 9.41. *M* 595.69.

1,1'-(Декан-1,10-диил)бис{3-[(3-хлорадамантан-1-ил)метил]мочевина} (6p). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.08 г 1,10-диаминодекана (**5p**). Выход 0.213 г (77%), т.пл. 190–191°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.22–1.27 м (12H, CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–C$\underline{H}_2$–C$\underline{H}_2$–C$\underline{H}_2$–C$\underline{H}_2$–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2), 1.31–1.35 м (4H, Ad), 1.34 квинтет (4H, CH_2–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–CH_2, *J* 7.5 Гц), 1.38–1.42 м (4H, Ad), 1.48–1.53 м (2H, Ad), 1.58–1.63 м (2H, Ad), 1.78–1.81 м (4H, Ad), 1.95–2.00 м (4H, Ad), 2.03–2.07 м (4H, Ad), 2.13–2.17 м (4H, Ad), 2.78 д (4H, 2C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 2.97 к (4H, NH–C$\underline{H}_2$–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 5.70 т (2H, N$\underline{H}$–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–N$\underline{H}$, *J* 5.8 Гц), 5.82 т (1H, N$\underline{H}$–CH_2, *J* 6.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 658 (100) $[M + Cl]^+$. Найдено, %: C 65.50; H 9.02; N 9.00. $C_{34}H_{56}Cl_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 65.47; H 9.05; N 8.98. *M* 623.75.

4-[(4-{3-[(3-Хлорадамантан-1-ил)метил]уреидо}циклогексил)окси]бензойная кислота (6q). Получена аналогично соединению **5a** из 0.2 г соединения **4** и 0.21 г *транс*-4-(циклогексилокси)-бензойной кислоты (**5q**). Выход 0.217 г (53%), т.пл. 192–193°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.26–1.30 м (2H, CH_2 циклогекс.), 1.31–1.35 м (2H, Ad), 1.38–1.42 м (2H, Ad), 1.44–1.47 м (2H, CH_2 циклогекс.), 1.48–1.53 м (1H, Ad), 1.58–1.63 м (1H, Ad), 1.78–1.81 м (2H, Ad), 1.86–1.90 м (2H, CH_2 циклогекс.), 1.95–2.00 м (2H, Ad), 2.01–2.04 м (2H, CH_2 циклогекс.), 2.03–2.07 м (2H, Ad), 2.13–2.17 м (2H, Ad), 2.79 д (2H, C$\underline{H}_2$–NH, *J* 6.2 Гц), 3.39–3.46 м (1H, C$\underline{H}$–NH), 4.40–4.46 м (1H, CH–O), 5.73 д (1H, N$\underline{H}$–CH, *J* 7.8 Гц), 5.78 т (1H, N$\underline{H}$–CH_2, *J* 6.0 Гц), 7.02 д (2H, 2CH аром., *J* 8.9 Гц), 7.86 д (2H, 2CH аром., *J* 8.9 Гц), 12.55 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ, м.д.: 30.17 (2C, циклогекс.), 30.76 (2C, циклогекс.), 31.42 (2C, Ad), 34.90 (Ad), 38.27 (2C, Ad), 38.92 ($\underline{C}H_2$–Ad), 47.26 (2C, Ad), 50.12 (Ad), 50.25 (Ad), 70.61 ($\underline{C}$–Cl), 74.93 ($\underline{C}$H–O), 115.56 (2C, 3,5-C аром.), 131.83 (2C, 2,6-C аром.), 123.11 ($\underline{C}$–COOH), 137.37 (1-C аром.), 158.16 (NH–C=O), 161.64 (C–O), 167.36 (COOH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 495 (41.3) $[M + Cl]^+$, 561 (100) $[M]^+$. Найдено, %: C 65.16; H 7.25; N 6.12. $C_{25}H_{33}ClN_2O_4$. Вычислено, %: C 65.14; H 7.22; N 6.08. *M* 461.00.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в мягких условиях получена серия 1,3-дизамещенных мочевин и димочевин, содержащих (3-хлорадамантан-1-ил)метильный фрагмент. Коэффициент липофильности синтезированных соединений находится на уровне их аналогов с незамещенным адамантаном, несмотря на наличие атомов хлора в узловых положениях адамантильного фрагмента. Полученные соединения будут исследованы в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Кузнецов Я.П., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 167–176. [Danilov D.V., D'yachenko V.S., Kuznetsov Y.P., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem*. **2021**, *57*.] doi 10.1134/S1070428021020020

2. 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
3. Inceoglu B., Jinks S.L., Ulu A., Hegedus C.M., Georgi K., Schmelzer K.R., Wagner K., Jones P.D., Morisseau C., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci*. **2008**, *105*, 18901–18906. doi 10.1073/pnas.0809765105
4. 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
5. Imig J.D. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. **2008**, *4*, 165–174. doi 10.1517/17425255.4.2.165
6. Lee K.S.S., Ng J.C., Yang J., Hwang S.H., Morisseau C., Wagner K., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem*. **2020**, *22*, 115735. doi 10.1016/j.bmc.2020.115735
7. Hwang S.H., Wecksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2013**, *23*, 3732–3737. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
8. 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
9. 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
10. Liu J.Y., Tsai H.J., Morisseau C., Lango J., Hwang S.H., Watanabe T., Kim I.H., Hammock B.D. *Biochem. Pharmacol*. **2015**, *98*, 718–731. doi 10.1016/j.bcp.2015.10.013
11. Honrao C., Ma X., Kulkarni S., Joshi V., Malamas M., Zvonok A., Wood J., Strand D., Guo J.J., Makriyannis A. *Front. Pharmacol*. **2020**, *11*, 575691. doi 10.3389/fphar.2020.575691
12. Romashov L.V., Ananikov V.P. *Org. Biomol. Chem*. **2016**, *14*, 10593–10598. doi 10.1039/C6OB01731B
13. Sheppard D., Sundaram A., Degrado W.F., Jo H. Междунар. заявка WO2019178248 C.A. **2019**.
14. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В. *Изв. АН Сер. хим*. **2017**, *66*, 1876–1880. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Danilov D.V. *Russ. Chem. Bull*. **2017**, *66*, 1876–1880.] doi 10.1007/s11172-017-1961-y
15. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Дьяченко В.С. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 965–968. [Butov G.M., Burmitrov V.V., D'yachenko V.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2017**, *53*, 977–980.] doi 10.1134/S107042801707003X
16. Gopalan B., Ponpandian T., Kachhadia V., Bharathimohan K., Vignesh R., Sivasudar V., Narayanan S., Mandar B., Praveen R., Saranya N., Rajagopal S., Rajagopal S. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2013**, *23*, 2532–2537. doi 10.1016/j.bmcl.2013.03.002
17. Ziyang C. Китайская заявка CN104530009 C.A. **2015**.
18. Bao X., Sun Y., Bao C., Zhang J., Zou S., Yang J., Wu C., Wang L., Chen G. *Bioorg. Chem*. **2019**, *86*, 696–704. doi 10.1016/j.bioorg.2019.02.047
19. Юрченко Р.И., Пересыпкина Л.П., Мирошниченко В.В., Юрченко А.Г. *ЖОХ*. **1993**, *63*, 1535–1539. [Yurchenko R.I., Peresypkina L.P., Miroshnichenko V.V., Yurchenko A.G. *Russ. J. Gen. Chem*. **1993**, *63*, 1072–1076.]
20. Новиков С.С., Хардин А.П., Бутенко Л.Н., Кулев И.А., Новаков И.А., Радченко С.С., Бурденко С.С. *ЖОрХ*. **1980**, *16*, 1433–1435. [Novikov S.S., Khardin A.P., Butenko L.N., Kulev I.A., Novakov I.A., Radchenko S.S., Burdenko S.S. *J. Org. Chem*. **1980**, *16*, 1231–1232.]
21. Šilhár P., Silvaggi N.R., Pellett S., Čapková K., Johnson E.A., Allen K.N., Janda K.D. *Bioorg. Med. Chem*. **2013**, *21*, 1344–1348. doi 10.1016/j.bmc.2012.12.001
22. Aigami K., Inamoto Y., Takaishi N., Hattori K., Takatsuki A., Tamura G. *J. Med. Chem*. **1975**, *18*, 713–721. doi 10.1021/jm00241a015
23. Ивлева Е.А., Гаврилова В.С., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 800–805. [Ivleva E.A., Gavrilova V.S., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 785–790.] doi 10.1134/S1070428016060051
24. Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Rybakov V.B., Butov G.M., Hammock B.D. *J. Fluor. Chem*. **2019**, *220*, 48–53. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.02.005
25. 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
26. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Питушкин Д.А., Мориссье 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 its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: VIII. Synthesis and Properties of 1-[(3-Chloroadamantan-1-yl)-methyl]-3-(fluoro, chlorophenyl) Ureas and Symmetric Diureas

D. V. Danilov[a], V. V. Burmistrov[a, b], Y. P. Kuznetsov[a], V. S. D'yachenko[a, b], E. V. Rasskazova[a], and G. M. Butov[a, b, *]

[a] *Volgograd state technical university (VSTU), prosp. Lenina, 28, Volgograd, 400005 Russia*
[b] *Volzhsky polytechnic institute (branch) VSTU, Engelsa ul., 42a, Volzhsky, 404121 Russia*
**e-mail: butov@post.volpi.ru*

Received November 20, 2020; revised November 26, 2020; accepted November 28, 2020

Describes a new method for the synthesis of adamantylcontaining isocyanates substituted with chlorine at the nodal position of adamantane. Reaction of (3-chloroadamantan-1-yl)methylisocyanate with fluoro- and chlorosubstituted anilines and aliphatic diamines was used to synthesize two series of 1,3-disubstituted ureas, containing (3-chloroadamantan-1-yl)methyl fragment with 53–94% yield. Synthesized ureas are promising as human soluble epoxide hydrolase inhibitors.

Keywords: adamantane, isocyanate, urea, fluorine, chlorine, soluble epoxide hydrolase, sEH