

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: XV.¹ 1,1'-(АЛКИЛ-1, N-ДИИЛ)БИС[3-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)]СЕЛЕНОМОЧЕВИНЫ

© 2022 г. Я. П. Кузнецов^a, Д. А. Питушкин^b, В. В. Бурмистров^a, 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@post.volpi.ru

Поступила в редакцию 07.12.2021 г.

После доработки 18.12.2021 г.

Принята к публикации 27.12.2021 г.

Реакцией (адамantan-1-ил)изоселеноцианата с алифатическими диаминами синтезирована серия 1,1'-(алкил-1, n-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)]селеномочевин с выходом 27–84%. Температура плавления полученных соединений составляет 105–164°C, что на ~ 80°C ниже уровня их изостерических аналогов с уреидной группой. 1,1'-(Алкил-1, n-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)]селеномочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека hsEH.

Ключевые слова: адамантан, изоселеноцианат, селеномочевина, селен, растворимая эпоксидгидролаза, hsEH

DOI: 10.31857/S0514749222100020, **EDN:** JVCAGQ

ВВЕДЕНИЕ

Селеномочевины, как и их кислородсодержащие аналоги, находят применение в медицинской химии. Так 4-[3-(4-фторфенил)селеноуреидо]бензолсульфамид (рис. 1, *a*) и его производные изучаются как ингибиторы карбоангидразы-IX [2–4] и как средство против лейшманиоза [5]. Аналогичную активность проявляют и диселениды, содержащие селеноуреидную группу (рис. 1, *b*) [6, 7]. N-(Фенилкарбамоселеноил)фурфан-2-карбоксамид (рис. 1, *c*) проявил активность в отношении клеток аденокарциномы шейки матки человека (HeLa S3) [8]. 1-(3-Фторбензоил)-3-(4-ферроценил-3-метилфенил)селеномочевина

(рис. 1, *d*) и ее производные находят применение как противораковые препараты [9, 10]. Соединения, содержащие сразу 2 селеноуреидные группы (рис. 1, *b*), испытываются в качестве хиральных сенсоров [11].

1,3-Дизамещенные мочевины и тиомочевины, содержащие фрагменты адамантана, являются мощными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы (hsEH) [12]. Ингибирование sEH в свою очередь позволяет проводить успешную терапию ряда социально значимых заболеваний почек, сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета [13–15]. В связи с этим представляет интерес синтез и исследование биологической активности 1,3-дизамещенных диселеномочевин, содержащих фрагмент адамантана.

¹ Сообщение XIV см. [1].

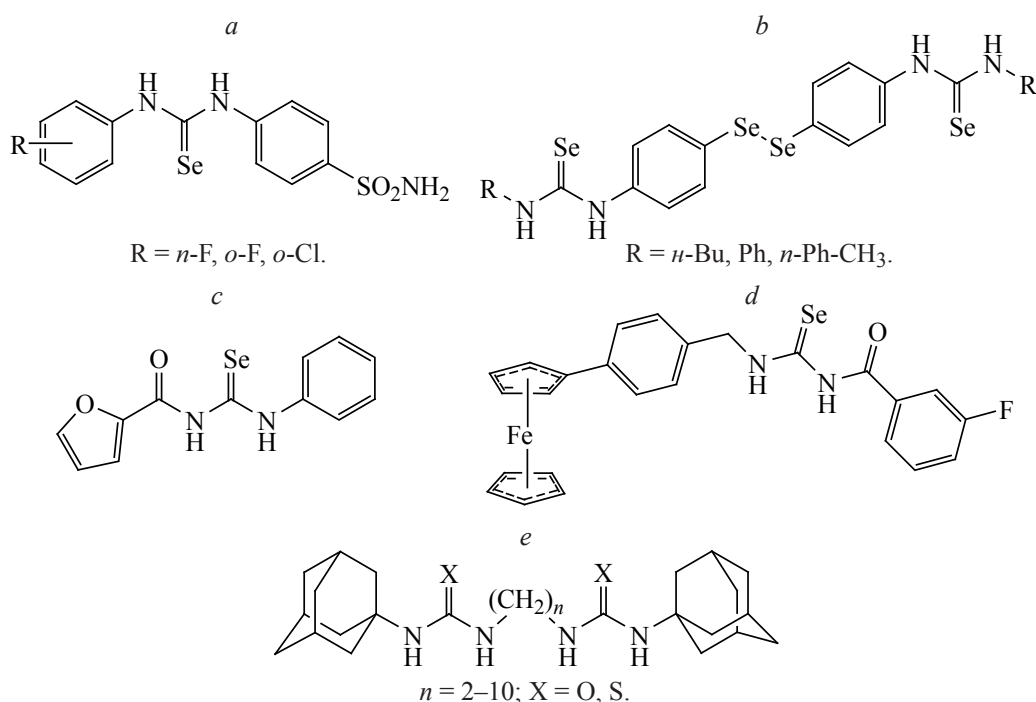


Рис. 1. Известные селеномочевины и 1,1'-(алкил-1,*n*-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]мочевины и тиомочевины, обладающие биологической активностью

Ранее нами были получены 1,1'-(алкил-1,*n*-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]мочевины [16] и их тиоаналоги (рис. 1, *e*) [17], проявившие высокую активность при ингибировании hsEH. В этой связи несомненный интерес представляет изостерическая замена атома халькогена на атом Se в указанной серии, как с точки зрения оценки их активности ингибирования, в том числе фосфатазного домена hsEH, так и изменения важных физико-химических свойств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Адамантилизоселеноцианат (**2**) был синтезирован из адамантиламина (**1**) *one-pot* методом (схема 1), включающим 2 стадии [18]. На первой стадии воздействовали на амин **1** в CH_2Cl_2 50%-ным раствором NaOH и CHCl_3 в присутствии катализатора межфазного переноса Aliquat 336.

К образовавшемуся на первой стадии промежуточному адамантилизонитрилу *in situ* прибавляли элементарный селен. После фильтрации через слой силикагеля органический слой отделяли и упаривали. Изоселеноцианат **2** очищали перекристаллизацией из этанола.

Проведение реакции с выделением изонитрила приводит к снижению выхода целевого изоселеноцианата на ~ 20–30%.

Изонитрил был выделен в чистом виде и охарактеризованы методом ГХ-МС {Ad-NC [*m/z* (*I*, %): 161 (38); 135 (100); 119 (10); 104 (18); 91 (31); 79 (50); 67 (10); 53 (9); 41 (14); $\tau_{\text{удерж}} = 9.338$ мин]}.

Изоселеноцианат **2** вводили в реакцию с диаминами **3a–i** для получения серии 1,1'-(алкил-1,*n*-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)]селеномочевин **4a–i** (схема 2). Реакцию проводили в среде диэтилового

Схема 1

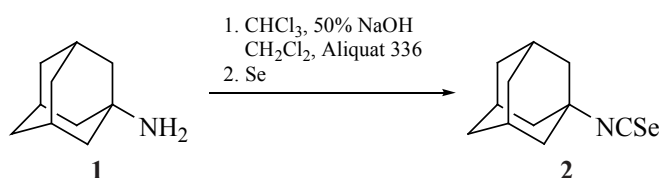
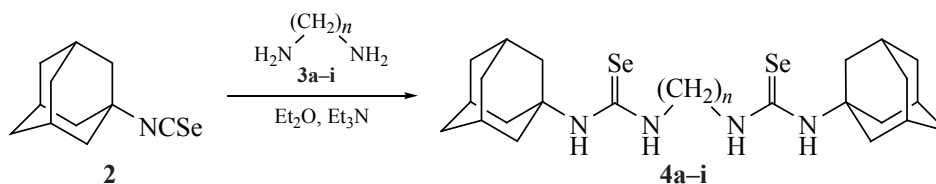


Схема 2



$n = 2$ (**4a**, 57%, $\log P$ 6.35); **3** (**4b**, 81%, $\log P$ 6.62); **4** (**4c**, 64%, $\log P$ 6.89);
5 (**4d**, 44%, $\log P$ 7.39); **6** (**4e**, 67%, $\log P$ 7.90); **7** (**4f**, 27%, $\log P$ 8.34);
8 (**4g**, 28%, $\log P$ 8.65); **9** (**4h**, 53%, $\log P$ 8.88); **10** (**4i**, 84%, $\log P$ 9.07).

эфира в присутствии эквимолярного количества триэтиламина при комнатной температуре в течение 8 ч.

После перемешивания эфир упаривали. К остатку прибавляли 0.1 н HCl и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ^1H и ^{13}C (соединение **4e**). В спектрах ЯМР ^1H соединений **4a-i** присутствует 2 характерных сигнала протонов NH мочевиной группы. Сигнал в области 7.25–7.42 м.д. соответствует протону NH-группы, ближней к алмагантильному фрагменту. Сигнал в области 7.53–7.65 м.д. соответствует протону NH-группы, связанной с метиленовым мостиком. С увеличением длины мостика оба сигнала незначительно смещаются в более сильное поле.

Изостерическая замена атома O или S на атом Se в структурных аналогах соединения **4c** смещает сдвиги протонов NH в более слабое поле (см. таблицу).

Рассчитанный коэффициент липофильности $\log P$ для соединений **4a-i** находится в пределах 6.35–9.07. По сравнению с аналогичными соединениями, содержащими уреидную группу, коэффициент липофильности полученных соединений выше на 1.32 единицы. Таким образом, замена ато-

ма кислорода халькогена на атом селена способствует повышению липофильности ($\log P$).

Зависимость температуры плавления диселеномочевин от числа n представлена на рис. 2.

Температура плавления диселеномочевин **4a-i** находится в пределах 105–164°C с зигзагообразной тенденцией к снижению температуры с ростом метиленового спейсера, соединяющего 2 селеноуреидные группы. Подобное явление ранее наблюдалось в серии O- и S-димочевин аналогичного строения. Температура плавления соединения **4c** на 88°C ниже, чем O-аналога [16], и на 56°C выше, чем S-аналога [17].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные триэтиламин (BioUltra $\geq 99.5\%$, CAS 121-44-8), 1,2-диаминоэтан ($\geq 99\%$, CAS 107-15-3), 1,3-диаминопропан ($\geq 99\%$, CAS 109-76-2), 1,4-диаминобутан (99%, CAS 110-60-1), 1,5-диаминопентан ($\geq 97\%$, CAS 462-94-2), 1,6-диаминогексан (98%, CAS 124-09-4), 1,7-диаминогептан (98%, CAS 646-19-5), 1,8-диаминооктан (98%, CAS 373-44-4), 1,10-диаминодекан (97%, CAS 646-25-3) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 1,9-диаминононан (98%, CAS 646-24-2) производства фирмы «Alfa Aesar» использовали без очистки.

Синтез всей серии диселеномочевин проводили одновременно на шейкере Heidolph Multi Reax,

Химические сдвиги протонов NH в зависимости от атома халькогена в группе NH–C(X)–NH

Связь	Химический сдвиг ^1H , м.д.		
	Атом халькогена X		
	O [16]	S [17]	Se
H–N ¹	5.42	5.95	7.27
H–N ²	5.61	6.04	7.56

снабженном насадкой для установки 26 пробирок, в полипропиленовых пробирках (типа Фалькон) объемом 10 мл.

Коэффициент липофильности ($\log P$) рассчитан с помощью программы Molinspiration (<http://www.molinspiration.com>) © Molinspiration Cheminformatics.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре «Agilent GC 7820A/MSD 5975» (Agilent Technologies, США). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе ДМСО- d_6 ; химические сдвиги ^1H 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).

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)-селеномочевина] (4a). К 0.2 г (0.83 ммоль) адамантилизоселеноцианата (**2**) в 5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.025 г (0.416 ммоль) 1,2-диаминоэтана (**3a**) и 0.1 мл триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали на шейкере в течение 8 ч, после чего эфир упаривали. К остатку прибавляли 10 мл 0.1 н HCl и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход 0.127 г (57%), т.пл. 147–148°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.59–1.65 м (12H, Ad), 1.99–2.09 м (12H, Ad), 2.16 с (6H, Ad), 3.60 уш.с (4H, 2NH– CH_2), 7.42 уш.с (2H, 2NH), 7.65 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 53.35; H 7.10; N 10.40. $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{Se}_2$. Вычислено, %: C 53.33; H 7.09; N 10.37. *M* 540.52.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)-селеномочевина] (4b). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.0308 г 1,3-диаминопропана (**3b**). Выход 0.186 г (81%), т.пл. 158–159°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.56–1.66 м (12H, Ad), 1.67–1.74 м (2H, CH_2 – CH_2 – CH_2), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.51 уш.с (4H, 2NH– CH_2), 7.28 уш.с (2H, 2NH), 7.58 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 54.18; H 7.30; N

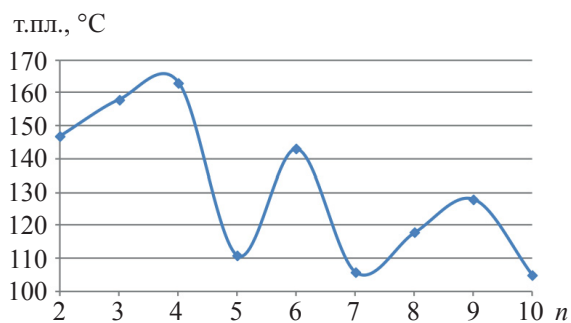


Рис. 2. Зависимость температуры плавления т.пл. ди-селеномочевин от числа метиленовых групп n

10.07. $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{Se}_2$. Вычислено, %: C 54.15; H 7.27; N 10.10. *M* 554.54.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)-селеномочевина] (4c). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.036 г 1,4-диаминобутана (**3c**). Выход 0.1503 г (64%), т.пл. 163–164°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.47–1.63 м (4H, CH_2 – CH_2 – CH_2 – CH_2), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH– CH_2), 7.27 уш.с (2H, 2NH), 7.56 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 54.90; H 7.48; N 9.90. $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{Se}_2$. Вычислено, %: C 54.92; H 7.45; N 9.85. *M* 568.57.

1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)-селеномочевина] (4d). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.0425 г 1,5-диаминопентана (**3d**). Выход 0.105 г (44%), т.пл. 111–112°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.30 с (2H, CH_2 – CH_2 – CH_2 – CH_2 – CH_2), 1.47–1.63 м (4H, CH_2 – CH_2 – CH_2 – CH_2 – CH_2), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH– CH_2), 7.26 уш.с (2H, 2NH), 7.54 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 55.70; H 7.57; N 9.60. $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{Se}_2$. Вычислено, %: C 55.66; H 7.61; N 9.62. *M* 582.60.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)-селеномочевина] (4e). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.0483 г 1,6-диаминогексана (**3e**). Выход 0.167 г (67%), т.пл. 143–144°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.26 с (4H, CH_2 – CH_2 – CH_2 – CH_2 – CH_2 – CH_2), 1.47–1.63 м (4H, CH_2 – CH_2 – CH_2 – CH_2 – CH_2 – CH_2), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.01 с (6H, Ad), 2.12 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH– CH_2), 7.22 уш.с (2H, 2NH), 7.50 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C

(ДМСО- d_6), δ , м.д.: 15.62 (2С, 2СН₂), 29.52 с (2С, Ad), 26.62 (2С, 2СН₂), 29.67 с (Ad), 31.29 с (2С, Ad), 36.61 с (2С, Ad), 41.60 с (2С, Ad), 44.88 с (Ad), 46.36 (2С, 2СН₂). Найдено, %: С 56.35; Н 7.80; N 9.35. С₂₈Н₄₆Н₄Se₂. Вычислено, %: С 56.37; Н 7.77; N 9.39. *M* 596.62.

1,1'-(Гептан-1,7-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (4f). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.0542 г 1,7-диаминогептана (**3f**). Выход 0.069 г (27%), т.пл. 106–107°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.30 с (6H, СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂), 1.47–1.63 м (4H, СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH–СН₂), 7.24 уш.с (2H, 2NH), 7.51 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 57.00; Н 7.92; N 9.15. С₂₉Н₄₈Н₄Se₂. Вычислено, %: С 57.04; Н 7.92; N 9.18. *M* 610.65.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (4g). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.06 г 1,8-диаминооктана (**3g**). Выход 0.073 г (28%), т.пл. 118–119°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.27 с (8H, СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂), 1.47–1.63 м (4H, СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH–СН₂), 7.22 уш.с (2H, 2NH), 7.49 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 57.65; Н 8.10; N 9.00. С₃₀Н₅₀Н₄Se₂. Вычислено, %: С 57.68; Н 8.07; N 8.97. *M* 624.68.

1,1'-(Нонан-1,9-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (4h). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.0658 г 1,9-диаминононана (**3h**). Выход 0.139 г (53%), т.пл. 128–129°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.25 с (10H, СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂), 1.47–1.63 м (4H, СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH–СН₂), 7.23 уш.с (2H, 2NH), 7.50 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 58.33; Н 8.25; N 8.75. С₃₁Н₅₂Н₄Se₂. Вычислено, %: С 58.30; Н 8.21; N 8.77. *M* 638.71.

1,1'-(Декан-1,10-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевина] (4i). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.0716 г

1,10-диаминодекана (**3i**). Выход 0.229 г (84%), т.пл. 105–106°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.26 с (12H, СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂), 1.47–1.63 м (4H, СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂–СН₂), 1.56–1.66 м (12H, Ad), 2.03 с (6H, Ad), 2.13 с (12H, Ad), 3.50 уш.с (4H, 2NH–СН₂), 7.25 уш.с (2H, 2NH), 7.53 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 58.90; Н 8.30; N 8.55. С₃₂Н₅₄Н₄Se₂. Вычислено, %: С 58.88; Н 8.34; N 8.58. *M* 652.73.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мягких условиях получена серия 1,1'-(алкил-1,*n*-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)селеномочевин]. Температура плавления синтезированных соединений находится ниже уровня температуры плавления их изостерических аналогов с уреидной группой на ~80°C. Полученные соединения будут исследованы в качестве ингибиторов эпоксидгидролазного и фосфатазного доменов растворимой эпоксидгидролазы человека.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-03-00298.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ярослав Петрович Кузнецов, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1933-2684>

Дмитрий Андреевич Питушкин, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5441-9291>

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

Геннадий Михайлович Бутов, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0839-4513>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурмистров В.В., Мохов В.М., Данилов Д.В., Файзуллин Р.Р., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2022**, *58*, 235–247. [Burmistrov V.V., Mokhov V.M., Danilov D.V., Fayzullin R.R., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 259–267.] doi 10.1134/S1070428022030022

2. Angeli A., Ferraroni M., Da'dara A.A., Selleri S., Pinteala M., Carta F., Skelly P.J., Supuran C.T. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 10418–10428. doi 10.1021/acscimedchem.1c00840
3. Ciccone V., Filippelli A., Angeli A., Supuran C.T., Morbidelli L. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 2983. doi 10.3390/ijms21082983
4. Genah S., Angeli A., Supuran C.T., Morbidelli L. *Pharmacol. Res.* **2020**, *159*, 104964. doi 10.1016/j.phrs.2020.104964
5. Al-Tamimia A.M.S., Etxebeste-Mitxeltoarena M., Sanmartín C., Jiménez-Ruiz A., Syrjänen L., Parkkila S., Selleri S., Carta F., Angeli A., Supuran C.T. *Bioorg. Chem.* **2019**, *86*, 339–345. doi 10.1016/j.bioorg.2019.01.069
6. Díaz M., Palop J.A., Sanmartín C., Lizarraga E. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *127*, 1663–1674. doi 10.1007/s10973-016-5645-x
7. Díaz M., de Lucio H., Moreno E., Espuelas S., Aydillo C., Jiménez-Ruiz A., Toro M.Á., Gutiérrez K.J., Martínez-Merino V., Cornejo A., Palop J.A., Sanmartín C., Plano D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63*. doi 10.1128/AAC.02200-18
8. Musthafa M., Konakanchi R., Ganguly R., Balachandran C., Aoki S., Sreekanth A. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2021**, *39*, 4346–4361. doi 10.1080/07391102.2020.1778531
9. Hussain R.A., Badshah A., Tahir M.N., Lal B., Khan I.A. *Austral. J. Chem.* **2013**, *66*, 626–634. doi 10.1071/CH12570
10. Hussain R.A., Badshah A., Pezzuto J.M., Ahmed N., Kondratyuk T.P., Park E.J. *J. Photochem. Photobiol. B.* **2015**, *148*, 197–208. doi 10.1016/j.jphotobiol.2015.04.024
11. Bian G., Yang S., Huang H., Zong H., Song L., Fan H., Sun X. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 932–938. doi 10.1039/C5SC03780H
12. 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
13. 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
14. 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
15. Fleming I., Rueben A., Popp R., Fisslthaler B., Schrodter 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
16. 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
17. Burmistrov V., Morisseau C., Pitushkin D., Karlov D., Fayzullin R.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2302–2313. doi 10.1016/j.bmcl.2018.05.024
18. Zakrzewski J., Huras B., Kiekweska A. *Synthesis.* **2016**, *48*, 85–96. doi 10.1055/s-0035-1560481

**Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas
and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments:
XV. Synthesis and Properties
of 1,1'-(Alkyl-1,*n*-diyl)bis(3-(adamantan-1-yl)selenoureas**

Y. P. Kuznetsov^a, D. A. Pitushkin^b, V. V. Burmistrov^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, ul. Engelsa, 42a, Volzhsky, 404121 Russia*

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

Received December 7, 2021; revised December 18, 2021; accepted December 27, 2021

The reaction of (adamantan-1-yl) isoselenocyanate with aliphatic diamines led to a series of 1,1'-(alkyl-1,*n*-diyl)-bis[3-(adamantan-1-yl)] selenoureas in 27–84% yield. Compounds mp are 105–164°C, which is ~ 80°C lower than the mp of their isosteric analogs with a urea group. 1,1'-(Alkyl-1,*n*-diyl)bis[3-(adamantan-1-yl)] selenoureas are promising soluble human epoxide hydrolase (sEH) inhibitors.

Keywords: isoselenocyanate, selenourea, selenium, soluble epoxide hydrolase, sEH