

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: XVI.¹ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,1'-(АЛКАН-1,*n*-ДИИЛ)-БИС{3-[(3,5-ДИМЕТИЛАДАМАНТАН-1-ИЛ)МЕТИЛ]-МОЧЕВИН}

© 2022 г. Д. В. Данилов^a, В. С. Дьяченко^a, 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 21.02.2022 г.

После доработки 14.03.2022 г.

Принята к публикации 16.03.2022 г.

Описан одностадийный способ получения 1-(изоцианатометил)-3,5-диметиладамантана с выходом 87%. Осуществлены реакции 1-(изоцианатометил)-3,5-диметиладамантана с алифатическими диаминами и синтезирована серия симметричных 1,3-дизамещенных димочевин с выходами 62–99%. Синтезированные мочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека.

Ключевые слова: адамантан, 1,3-диметиладамантан, изоцианат, мочевины, растворимая эпоксидгидролаза, sEH

DOI: 10.31857/S0514749222110015, **EDN:** LRAXYJ

ВВЕДЕНИЕ

В литературе представлены работы по биологической активности 1,3-дизамещенных мочевины в качестве нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1 [2–4], а также в качестве ингибиторов холинэстеразы для лечения болезни Альцгеймера [5]. Данный класс соединений обладает противораковой активностью в отношении линий клеток рака молочной железы (MCF7), толстой кишки (HCT116) и печени (Huh7) [6–8], а также бактерицидной активностью в отношении *M. tuberculosis* [9–11]. Известны лекарственные препараты, в структуре которых есть 1,3-дизамещенные мочевины: сорафениб, регора-

фениб, линифаниб – противоопухолевые средства, мультикиназные ингибиторы [12–14]; гликлазид – глипогликемическое средство, обладающее ингибирующей активностью в отношении белка оболочки SARS-CoV-2 [15–17], торасемид – диуретик [18–20], сурамин – антипротозойное, антигельминтное средство [21, 22]; талинолол – антиаритмическое средство [23, 24].

Несмотря на широкий круг проявляемой биологической активности, наибольший интерес представляют структуры, содержащие мочевиновую группу, связанную с одним или несколькими липофильными (например, адамантильными) фрагментами [25–27]. Адамантильный фрагмент используется в медицинской химии как «строи-

¹ Сообщение XV см. [1].

тельный блок», который напрямую влияет на проникновение через гематоэнцефалический барьер [28].

Адамантилсодержащие 1,3-дизамещенные мочевины применяются в качестве ингибиторов фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1). Фермент TDP1 является важной дополнительной биомшенью для противоопухолевой терапии [29].

Одним из перспективных направлений применения адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевины является использование их в качестве мишень-ориентированных ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы млекопитающих и человека (sEH, E.C. 3.3.2.10). Этот фермент является потенциальной мишенью для терапии гипертонических [30], воспалительных [31] и болевых состояний [32–34]. Например, ингибирование sEH таким ингибитором, как *t*-AUCB [4-{{(транс-4-[[трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-иламино)карбонил}амино]-циклогексил)окси}бензойная кислота] приводит к предотвращению окислительного стресса гематоэнцефалического барьера, вызванного сахарным диабетом 2 типа [35].

Однако протекание окислительных процессов по узловым и мостиковым положениям адамантана, наряду с неудовлетворительными физическими свойствами (низкая водорастворимость и высокая температура плавления), являются ключевыми недостатками адамантилсодержащих ингибиторов sEH мочевины типа [36].

Следует отметить, что объем исследований биологической активности соединений, содержа-

щих липофильный 1,3-диметиладамантический радикал, существенно ниже, чем соединений с незамещенным адамантическим фрагментом. Наиболее изученным является 3,5-диметиладамантил-1-амин (рис. 1, **A**, мемантин) — NMDA-антагонист, используемый в терапии болезни Альцгеймера, входящий в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов РФ.

N-Алкилпроизводные 3,5-диметиладамантил-1-амин (рис. 1, **B1–B3**) также испытывали в качестве противопаркинсонических, антиспастических и антидеменционных препаратов, при этом соединение **B3** демонстрировало высокое сродство к σ -сайтам, измеренное в конкурентном анализе связывания радиолигандов с использованием гомогенатов посмертной лобной коры человека [37]. Соединение (рис. 1, **C**) исследовали в качестве ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DPP4) для терапии сахарного диабета 2 типа, однако введение метильных групп в адамантический радикал привело к снижению активности, что, вероятно, связано с «избыточной» липофильностью этого фрагмента [28].

Исследована активность *N*-[2-(3,5-диметил-1-адамантил)этил]гуанидина (CR 3391) и *N*-[2-(3,5-диметил-1-адамантил)этил]ацетамида (CR 3394) (рис. 1, **D1, D2**) в отношении химически индуцированного паркинсонизма у грызунов [38] и их влияние на рецепторы NMDA, экспрессируемые в культурах нейронов коры головного мозга [39]. Найдено, что *in vitro* CR 3394 значительно снижал гибель нейронов, индуцированную глутаматом и NMDA, что делает его перспективным кандидатом для проведения клинических исследо-

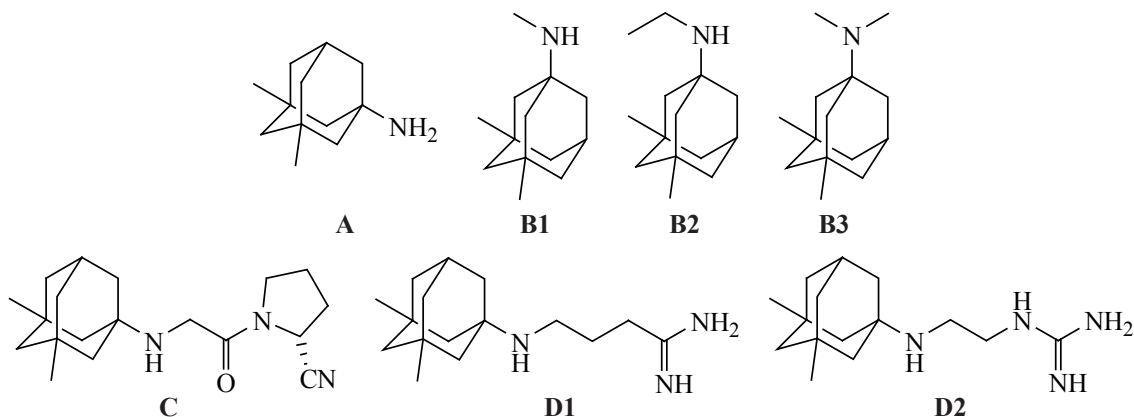


Рис. 1. Структуры мемантина и его *N*-алкилзамещенных производных

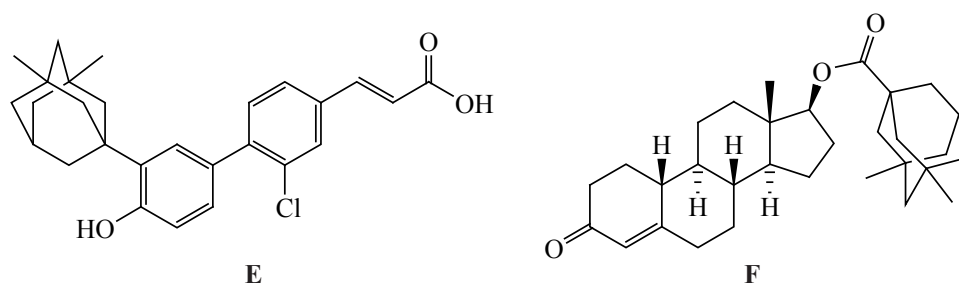


Рис. 2. Биологически активные соединения, содержащие 3,5-диметил-1-адамантильный радикал

ваний в качестве лекарственного средства для терапии нейродегенеративных расстройств.

Из других соединений следует отметить адамантилретиноид (рис. 2, **E**), который проявил противоопухолевую активность в отношении немелкоклеточного рака легких H292. Однако исходное неметилированное соединение было значительно более активным, чем ретиноид **E**, что свидетельствует о важности формы липофильного 3'-заместителя [40].

Аналогичное снижение анаболической активности с введением метильных групп в адамантильный фрагмент наблюдалось для адамантоата 19-нортестостерона (нандролон) (рис. 2, **F**), что установлено по увеличению массы мышц крыс [41].

Сведения о биологически активных соединениях, содержащих 3,5-диметиладамантилалкильные фрагменты малочисленны. Так, 3,5-диметиладамантилалкиламины (рис. 3, **G1–G3**) и дикатионное производное **H** испытывали в качестве антагонистов рецепторов AMPA и NMDA [28, 42].

Основным направлением метаболизма адамантилсодержащих ингибиторов *in vivo* и *in vitro* (под влиянием микросом печени) является гидроксими-

рование мостиковых и узловых положений в адамантане, а скорость метаболизма пропорциональна липофильности [43, 44].

Введение гидрофобных алкильных заместителей в адамантильный фрагмент ингибитора способствует повышению общих липофильных свойств молекулы. В свою очередь улучшается проницаемость молекул через липидный слой, а наличие в структуре полученных соединений метиленового мостика (разделяющего мочевиновую группу и адамантильный фрагмент) позволит сделать молекулу более «гибкой», что способствует повышению ингибирующей активности в отношении sEH, снижению температуры плавления, повышению растворимости в воде и метаболической стойкости [45].

В этой связи синтез ингибиторов мочевиного типа, содержащих 3,5-диметиладамантилметильный фрагмент, представляет несомненный практический интерес. Это связано с оценкой влияния формы липофильного фрагмента на эффективность связывания в гидрофобных карманах ферментов или в полостях циклодекстринов при их повышенной конформационной подвижности вследствие наличия метиленового мостика.

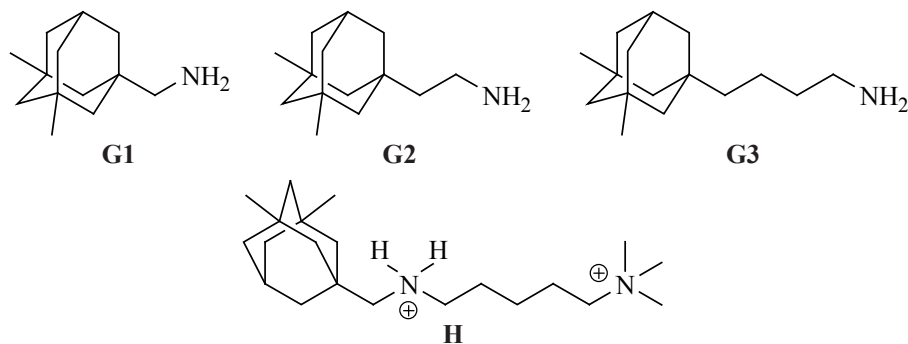
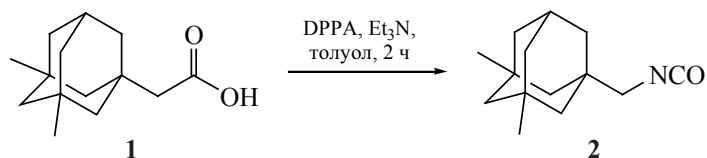


Рис. 3. 3,5-Диметиладамантилалкиламины

Схема 1



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известен двухстадийный метод получения изоцианатов [включая и 1-(изоцианатометил)-3,5-диметиладмантан, выход 90%], содержащих фрагмент 3,5-диметиладмантана [46, 47]. Этот метод заключается в обработке исходных адамантановых кислот тионилхлоридом с получением промежуточных хлорангидридов, которые под действием азидата натрия по реакции Курциуса превращались в соответствующие адамантилсодержащие изоцианаты. Недостатком метода является использование токсичных и взрывоопасных реагентов, а также его многостадийность.

Нами разработан одностадийный метод получения 1-(изоцианатометил)-3,5-диметиладмантана (**2**) действием на (3,5-диметил-1-адамантил)-уксусную кислоту (**1**) эквимольных количеств дифенилфосфорилизида (DPPA) и триэтиламина в толуоле с последующей экстракцией диэтиловым эфиром с выходом 87% (схема 1).

Для синтеза 1,3-дизамещенных мочевин **4a–i** из изоцианата **2** выбраны алифатические диамины **3a–h**, а также амин **4i** [*транс*-4-амино(циклогексилокси)бензойная кислота], на основе которого ранее были получены наиболее активные инги-

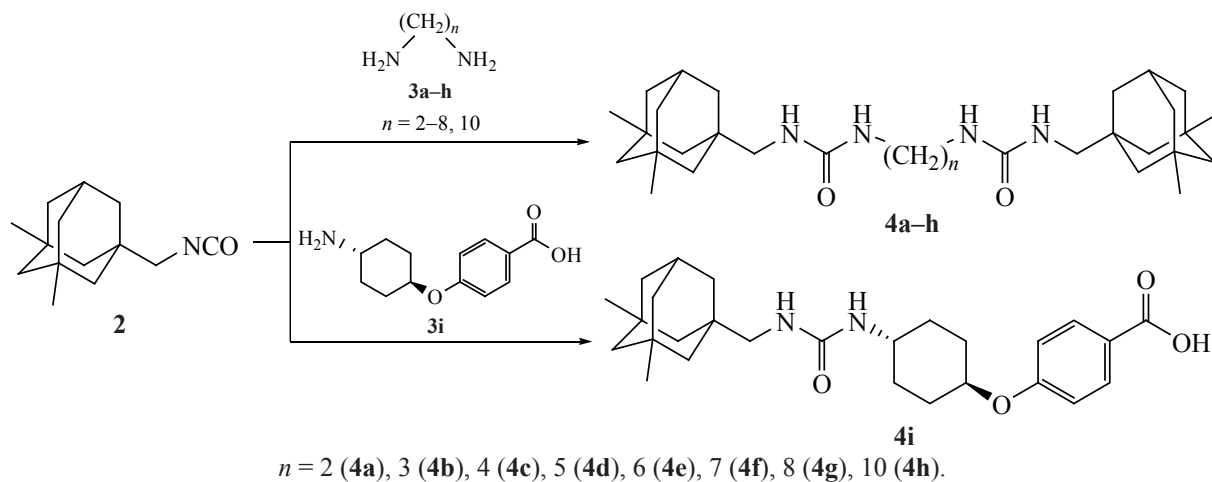
биторы растворимой эпоксидгидролазы (сEH) (схема 2) [45].

Синтез дизамещенных димочевин **4a–h** и мочевины **4i** осуществляли в среде безводного диэтилового эфира в течение 12 ч при комнатной температуре в присутствии триэтиламина. Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **4a–h** химический сдвиг протонов NH мочевиновой группы, расположенных ближе к адамантильному фрагменту, находится в области 5.66–5.85 м.д. Сигнал протонов NH, связанных с метиленовыми мостиками, соединяющими мочевиновые группы, уходит в более сильное поле по мере увеличения n (с 5.78 для $n = 2$ до 5.70 для $n = 10$).

Рассчитанный коэффициент липофильности ($\log P$) для соединений **4a–h** находится в пределах 5.30–8.63 единиц, что выше на ~ 0.23 единицы, чем для серии 1,3-дизамещенных димочевин (5.06–8.49), полученных на основе (адамантан-1-ил)метилизотиоцианата. Для соединения-лидера **4i** коэффициент липофильности повышается на 0.12 единиц по сравнению с коэффициентом липофильности аналога, полученного на основе (адамантан-1-ил)-

Схема 2



Коэффициенты липофильности, температура плавления и выход синтезированных соединений **4a–i**

Соединение	<i>n</i>	M _r	log <i>P</i>	т.пл., °С	Выход, %
4a	2	498.74	5.30	212.7	98
4b	3	512.77	5.58	163.7	99
4c	4	526.81	5.84	143.5	65
4d	5	540.82	6.35	127.1	76
4e	6	554.85	6.86	128.9	98
4f	7	568.89	7.36	120.4	71
4g	8	582.92	7.87	109.9	79
4h	10	610.96	8.63	99.6	94
4i		454.6	5.32	240.1	63

метилизацианата. Описанные нами ранее ближайшие структурные аналоги соединения-лидера **4i** имеют высокую ингибирующую активность в отношении sEH (< 2 нмоль/л) [48]. Соединение **4i** и его структурные аналоги обладают сходными значениями коэффициента липофильности и температуры плавления, что позволяет сделать предположение о высоком показателе ингибирующей активности данного соединения в отношении sEH.

Введение метиленовых заместителей в узловые положения адамантана позволило снизить температуру плавления димочевин **4a–h** на 19–115°С в сравнении с температурами плавления аналогичных димочевин, полученных на основе (адамантан-1-ил)метилизацианата (155–243°С) (рис. 4).

Ранее для серии 1,3-дизамещенных димочевин, полученных на основе (адамантан-1-ил)метилизацианата, наблюдалась волнообразная зависимость температуры плавления от количества метиленовых мостиков. При этом температура плавления димочевин с нечетным числом метиленовых мостиков была выше, чем температура плавления димочевин с четным числом метиленовых мостиков. Однако для данной серии димочевин **4a–h** наблюдается линейное снижение температуры плавления при увеличении числа метиленовых мостиков, а также снижение температуры плавления с 212°С (*n* = 2) до 99°С (*n* = 10).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 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». Диэтиловый эфир очищали общеизвестными методами. (3,5-Диметил-1-адамантил)уксусная кислота получена согласно методике [49], 4-[(4-аминоциклогексил)окси]бензойная кислота – по методике [50].

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ¹H спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и данных элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 7820A/MSD 5975» (Agilent Technologies, США). Спектроскопия ЯМР ¹H выполнена на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе ДМСО-*d*₆; химические сдвиги ¹H приведены относительно

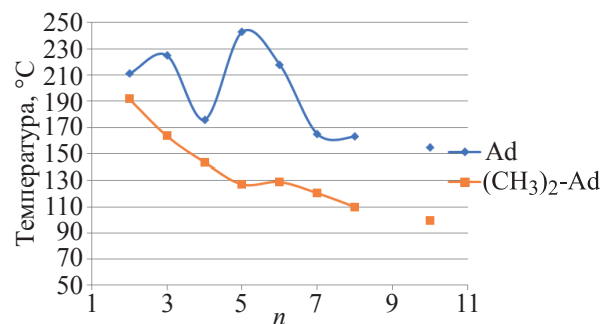


Рис. 4. Зависимость температуры плавления димочевин **4a–h** и их аналогов от числа метиленовых звеньев между мочевиными группами (*n*)

SiMe₄. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США). Коэффициент липофильности $\log P$ рассчитывали по программе Molinspiration [51].

1-(Изоцианатометил)-3,5-диметиладамантан (2). К смеси 5.0 г (0.023 моль) (3,5-диметил-1-адамантил)уксусной кислоты (**1**) и 2.3 г (0.023 моль) триэтиламина в 40 мл безводного толуола прикапывали в течение 30 мин 6.2 г (0.023 моль) DPPA при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали 30 мин до полного прекращения выделения азота. Тoluол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 4.3 г (87%), маслянистая жидкость. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.84 с (6H, 2CH₃), 2.01–1.53 с (13H, Ad), 2.97 с (2H, CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 219 (1) [M]⁺, 204 (2) [M – CH₃]⁺, 177 (2) [M – NCO]⁺, 163 (100) [Ad(CH₃)₂]⁺, 148 (2), 121 (5), 107 (40), 79 (5), 56 (3) [CH₂NCO]⁺. Найдено, %: C 76.88; H 9.73; N 6.12. C₁₄H₂₁NO. Вычислено, %: C 76.67; H 9.65; N 6.39. *M* 219.32. Спектр ЯМР ¹H идентичен таковому полученного нами ранее 1-(изоцианатометил)-3,5-диметиладамантана [47]).

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис{3-[(3,5-диметиладамантан-1-ил)метил]мочевина} (4a). К 0.2 г (0.91 ммоль) 1-(изоцианатометил)-3,5-диметиладамантана (**2**) в 5 мл диэтилового эфира прибавляли 0.03 г (0.46 ммоль) г 1,2-диаминоэтана (**3a**) и 0.15 мл триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 5 мл 1н HCl смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.219 г (98.2%), т.пл. 212.7°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.79 с (12H, 4CH₃), 0.99–2.03 м (26H, Ad), 2.74 д (4H, 2CH₂–NH, *J* 6.0 Гц), 2.97–3.01 м (4H, NH–CH₂–CH₂–NH), 5.78 уш.с (2H, NH–CH₂–CH₂–NH), 5.85 т (2H, 2NH–CH₂, *J* 6.2 Гц). Найдено, %: C 72.11; H 10.31; N 11.30. C₃₀H₅₀N₄O₂. Вычислено, %: C 72.25; H 10.10; N 11.23. *M* 498.74.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис{3-[(3,5-диметиладамантан-1-ил)метил]мочевина} (4b) получена

аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.034 г 1,3-диаминопропана (**3b**). Выход 0.232 г (99%), т.пл. 163.5°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.79 с (12H, 4CH₃), 0.99–2.00 м (26H, Ad), 1.43 квинтет (2H, NHCH₂–CH₂–CH₂–NH, *J* 6.8 Гц), 2.75 д (4H, 2CH₂–NH, *J* 6.5 Гц), 2.98 т (4H, NH–CH₂–CH₂–CH₂–NH, *J* 6.7 Гц), 5.75 д (4H, 4NH, *J* 6.3 Гц). Найдено, %: C 72.55; H 10.19; N 11.77. C₃₁H₅₂N₄O₂. Вычислено, %: C 72.61; H 10.22; N 11.93. *M* 512.77.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис{3-[(3,5-диметиладамантан-1-ил)метил]мочевина} (4c). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.04 г 1,4-диаминобутана (**3c**). Выход 0.153 г (63.5%), т.пл. 143.5°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.79 с (12H, 4CH₃), 0.82–2.00 м (26H, Ad), 1.07–1.14 м (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 2.75 д.д (4H, 2CH₂–NH, *J*₁ 16.2, *J*₂ 6.0 Гц), 2.97 д (4H, NH–CH₂–CH₂–CH₂–NH, *J* 5.8 Гц), 5.70 т.д (4H, 4NH, *J*₁ 12.2, *J*₂ 6.2 Гц). Найдено, %: C 72.80; H 10.44; N 10.21. C₃₂H₅₄N₄O₂. Вычислено, %: C 72.96; H 10.33; N 10.64. *M* 526.81.

1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис{3-[(3,5-диметиладамантан-1-ил)метил]мочевина} (4d) получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.05 г 1,5-диаминопентана (**3d**). Выход 0.188 г (76%), т.пл. 127.1°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.79 с (12H, 4CH₃), 1.21–1.32 м (2H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 1.35 квинтет (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂, *J* 7.1 Гц), 0.95–2.00 м (26H, Ad), 2.74 д (4H, 2CH₂–NH, *J* 6.2 Гц), 2.96 к (4H, NH–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–NH, *J* 6.8 Гц), 5.66–5.73 м (4H, 4NH). Найдено, %: C 73.73; H 10.34; N 10.14. C₃₃H₅₆N₄O₂. Вычислено, %: C 73.29; H 10.44; N 10.36. *M* 540.82.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис{3-[(3,5-диметиладамантан-1-ил)метил]мочевина} (4e) получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г соединения **2** и 0.055 г 1,6-диаминогексана (**3e**). Выход 0.247 г (89%), т.пл. 128.9°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.78 с (12H, 4CH₃), 1.06–1.11 м (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂), 0.98–2.01 м (26H, Ad), 1.34 квинтет (4H, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂, *J* 7.1 Гц), 2.72 д (4H, 2CH₂–NH, *J* 5.9 Гц), 2.96 к (4H, NH–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–NH, *J* 6.3 Гц), 5.70 т (4H, 4NH, *J* 5.7 Гц). Найдено, %: C 73.54; H 10.23; N 10.09. C₃₄H₅₈N₄O₂. Вычислено, %: C 73.60; H 10.54; N 10.10. *M* 554.85.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кузнецов Я.П., Питушкин Д.А., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2021**, 58, 1056–1062. [Kuznetsov Y.P., Pitushkin D.A., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58.] doi 10.1134/S1070428022100025
- Sahlberg C., Noréén R., Engelhardt P., Högberg M., Kangasmetsä J., Vrang L., Zhang H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1511–1516. doi 10.1016/s0960-894x(98)00249-2
- Lu Z., Harper M.K., Pond C.D., Barrows L.R., Ireland C.M., Van Wagoner R.M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 1436–1440. doi 10.1021/np300270p
- Sakakibara N., Baba M., Okamoto M., Toyama M., Demizu Y., Misawa T., Kurihara M., Irie K., Kato Y., Maruyama T. *Antiviral Chem. Chemother.* **2015**, 24, 3–18. doi 10.1177/2040206614566584
- Spilovska K., Korabecny J., Horova A., Musilek K., Nepovimova E., Drtinova L., Gazova Z., Siposova K., Dolezal R., Jun D., Kuca K. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 2645–2655. doi 10.1007/s00044-015-1316-x
- Türe A., Kahraman D.C., Cetin-Atalay R., Helvacioğlu S., Charehsaz M., Küçükgülzel İ. *Comput. Biol. Chem.* **2019**, 78, 227–241. doi 10.1016/j.compbiolchem.2018.12.003
- Kilic-Kurt Z., Ozmen N., Bakar-Ates F. *Bioorg. Chem.* **2020**, 101, 1–10. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104028
- Özgeriş F.B., Özgeriş B. *Monatsh. Chem.* **2021**, 152, 1241–1250. doi 10.1007/s00706-021-02830-7
- Grzegorzewicz A.E., Pham H., Gundi V.A.K.B., Scherman M.S., North E.J., Hess T., Jones V., Gruppo V., Born S.E.M., Korduláková J., Chavadi S.S., Morisseau C., Lenaerts A.J., Lee R.E., McNeil M.R., Jackson M. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, 8, 334–341. doi 10.1038/nchembio.794
- Li W., Sanchez-Hidalgo A., Jones V., de Moura V.C.N., North E.J., Jackson M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, 61. doi 10.1128/AAC.02399-16
- Upadhyaya R.S., Kulkarni G.M., Vasireddy N.R., Vandavasi J.K., Dixit S.S., Sharma V., Chattopadhyaya J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4681–4692. doi 10.1016/j.bmc.2009.04.069
- Keating G.M., Santoro A. *Drugs*. **2009**, 69, 223–240. doi 10.2165/00003495-200969020-00006
- Ettrich T.J., Seufferlein T. *Small Molec. Oncol.* **2018**, 211, 45–56. doi 10.1007/978-3-319-91442-8_3
- Cainap C., Cainap C., Qin S., Huang W.-T., Chung I.J., Pan H., Cheng Y., Kudo M., Kang Y.-K., Chen P.-J., Toh H.-C., Gorbunova V., Eskens F.A.L.M. *J. Clin. Oncol.* **2017**, 33, 172–179. doi 10.1200/JCO.2013.54.3298
- Schopman J.E., Simon A.C., Hoefnagel S.J., Hoekstra J.B., Scholten R.J., Holleman F. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2014**, 30, 11–22. doi 10.1002/dmrr.2470
- Korkmaz K. *J. SDU Faculty Med.* **2021**, 1, 171–175. doi 10.17343/sdutfd.904540
- Петров В.И., Кузьмина Т.Н. *Лек. вестник*. **2021**, 15, 10–14.
- Hampel P., Römermann K., Gramer M., Löscher W. *Epilepsy Behavior*. **2021**, 114, 107616. doi 10.1016/j.yebeh.2020.107616
- Manolis A., Kallistratos M., Doumas M. *Curr. Pharm. Design*. **2021**, 27, 2714–2721. doi 10.2174/1381612827666210406142933
- Doumas M., Varouktsi A., Imprialos K., Stavropoulos K., Patoulas D., Siskos F., Mavridou M., Chatzipapa N., Toumpourleka M., Georgiou E., Simoulidou E., Zografou I. *J. Hypertens. Res.* **2021**, 7, 55–59.
- Zamanian M., Chan J.D. *Trends Parasitol.* **2021**, 37, 780–789. doi 10.1016/j.pt.2021.05.004
- Babokhov P., Sanyaolu A.O., Oyibo W.A., Fagbenro-Beyioku A.F., Iriemenam N.C. *Pathog. Glob. Health*. **2013**, 107, 242–252. doi 10.1179/2047773213Y.0000000105
- Abmann I. *Curr. Med. Res. Opin.* **1995**, 13, 325–342. doi 10.1185/03007999509110493
- Borrelli F., Izzo A.A. *AAPS J.* **2009**, 11, 710–727. doi 10.1208/s12248-009-9146-8
- Morisseau C., Goodrow M.H., Dowdy D., Zheng J., Greene J.F., Sanborn J.R., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1999**, 96, 8849–8854. doi 10.1073/pnas.96.16.8849
- Kim I.-H., Morisseau C., Watanabe T., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2110–2122. doi 10.1021/jm030514j
- Schmelzer K.R., Kubala L., Newman J.W., Kim I.-H., Eiserich J.P., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **2005**, 102, 9772–9777. doi 10.1073/pnas.0503279102
- Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
- Kovaleva K., Yarovaya O., Ponomarev K., Cheresiz S., Azimirad A., Chernyshova I., Zakharenko A., Konev V., Khlebnikova T., Mozhaytsev E., Suslov E., Nilov D. *Pharmaceuticals*. **2021**, 14, 422. doi 10.3390/ph14050422

30. Olearczyk J.J., Field M.B., Kim I.-H., Morisseau C., Hammock B.D., Imig J.D. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *318*, 1307–1314. doi 10.1124/jpet.106.103556
31. 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
32. 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. *Hypertens.* **2015**, *46*, 975–981. doi 10.1161/01.hyp.0000176237.74820.75
33. Imig J.D., Zhao X., Capdevila J.H., Morisseau C., Hammock B.D. *Hypertens.* **2002**, *39*, 690–694. doi 10.1161/hy0202.103788
34. Olearczyk J.J., Quigley J.E., Mitchell B.C., Yamamoto T., Kim I.-H., Newman J.W., Luria A., Hammock B.D., Imig J.D. *Clin. Sci.* **2009**, *116*, 61–70. doi 10.1042/cs20080039
35. Wu J., Zhao Y., Fan Z., Chen Q., Chen J., Sun Y., Jiang X., Xiao Q. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2020**, *524*, 354–359. doi 10.1016/j.bbrc.2020.01.085
36. Hwang S.H., Weckler 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
37. Kornhuber J., Schoppmeyer K., Riederer P. *Neurosci. Lett.* **1993**, *163*, 129–131. doi 10.1016/0304-3940(93)90362-o
38. Sarre S., Lanza M., Makovec F., Artusi R., Caselli G., Michotte Y. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *584*, 297–305. doi 10.1016/j.ejphar.2008.02.027
39. Losi G., Lanza M., Makovec F., Artusi R., Caselli G., Puia G. *Neuropharmacology.* **2006**, *50*, 277–285. doi 10.1016/j.neuropharm.2005.09.002
40. Dawson M.I., Xia Z., Jiang T., Ye M., Fontana J.A., Farhana L., Patel B., Xue L.P., Bhuiyan M., Pellicciari R., Macchiarulo A., Nuti R., Zhang X.K., Han Y.H., Tautz L., Hobbs P.D., Jong L., Waleh N., Chao W.R., Feng G.S., Pang Y., Su Y.J. *Med. Chem.* **2008**, *51*, 5650–5662. doi 10.1021/jm800456k
41. Rapala R.T., Kraay R.J., Gerzon K.J. *Med. Chem.* **1965**, *8*, 580–583. doi 10.1021/jm00329a007
42. Bolshakov K.V., Tikhonov D.B., Gmiro V.E., Magazanik L.G. *Neurosci. Lett.* **2000**, *291*, 101–104. doi 10.1016/S0304-3940(00)01386-0
43. 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
44. Honrao C., Ma X., Kulkarni S., Joshi V., Malamas M., Zvonok A., Wood J., Strand D., Guo J.J., Makriyanis A. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 575691. doi 10.3389/fphar.2020.575691
45. 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
46. Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *Изв. ВолгГТУ: межвуз. сб. науч. ст.* **2013**, *19*, 25–29.
47. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Питушкин Д.А. *ЖОрХ.* **2017**, *55*, 667–671. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Pitushkin D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *55*, 673–678. doi 10.1134/S1070428017050050]
48. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* **2017**, *10*, 1876–1880. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Danilov D.V. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, *10*, 1876–1880.] doi 10.1007/s11172-017-1961-y
49. Bott K. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 564–573. doi 10.1002/cber.19681010225
50. Sung H.H., Tsai H.-J., Liu J.-Y., Morisseau C., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3825–3840. doi 10.1021/jm070270t
51. www.molinspiration.com

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: XVI. Synthesis and Properties of 1,1'-(Alkan-1,*n*-diyl)bis-{3-[(3,5-dimethyladamantan-1-yl)methyl]ureas}

D. V. Danilov^a, V. S. D'yachenko^a, 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 February 21, 2022; revised March 14, 2022; accepted March 16, 2022

Describes a one-stage method for the preparation of 1-(isocyanatomethyl)-3,5-dimethyladamantane, with a yield of 87%. Reaction of 1-(isocyanatomethyl)-3,5-dimethyladamantane with aliphatic diamines and synthesized a series of symmetrical 1,3-disubstituted ureas with 63–99% yields. Synthesized ureas are promising as human soluble epoxide hydrolase inhibitors

Keywords: adamantane, 1,3-dimethyladamantane, isocyanate, urea, soluble epoxide hydrolase, sEH