



(51) МПК
 C07C 273/18 (2006.01)
 C07C 275/18 (2006.01)
 C07C 275/26 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012124258/04, 13.06.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 13.06.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.06.2012

(45) Опубликовано: 10.07.2013 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: IN-HAE RIM et al, 1,3-Disubstituted Ureas Functionalized with Ether Groups are Potent Inhibitors of the Soluble Epoxide Hydrolase with Improved Pharmacokinetic Properties, J. Med. Chem., 2007, v.50, p.5217-5226. CS 146457 A, 15.12.1972. GERZON Koert et al, Adamantyl group in medical agents. I. hypoglycemic N-arylsulfonyl-N'-adamantylureas, Journal (см. прод.)

Адрес для переписки:

400005, г.Волгоград, пр. Ленина, 28, отдел интеллектуальной собственности ВолГТУ

(72) Автор(ы):

Бутов Геннадий Михайлович (RU),
 Бурмистров Владимир Владимирович (RU)

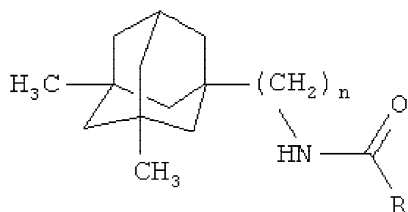
(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Волгоградский государственный технический университет" (ВолГТУ) (RU)

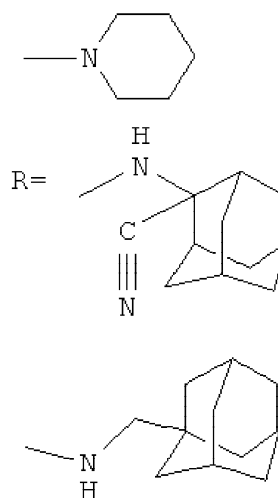
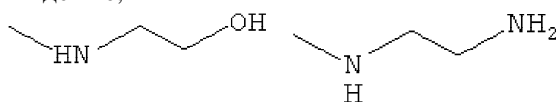
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИМЕТИЛАДАМАНТАНА

(57) Реферат:

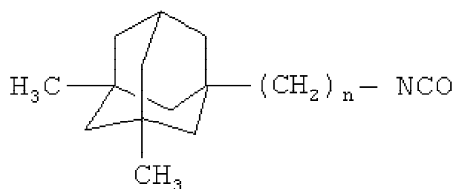
Изобретение относится к химии производных адамантана, а именно к способу получения 1,3-дизамещенных мочевины производных 1,3-диметиладамантана общей формулы:



где n=0, 1



Способ заключается во взаимодействии изоцианата общей формулы:



где $n=0, 1$, с аминами, выбранными из ряда:
 1,2-этилендиамин, пиперидин, 1-

аминометиладамантан, 2-амино-2-
 цианоадамантан и 2-аминоэтанол, при
 температуре $0-25^{\circ}\text{C}$, в течение 3-8 часов в
 диметилформамиде при мольном соотношении
 изоцианат:амин:диметилформамид = 1:1,1-7,2:
 65-107. Изобретение позволяет получить
 новые 1,3-дизамещенные мочевины заявляемой
 структурной формулы с пониженной
 температурой плавления. 6 пр.

(56) (продолжение):

of Medicinal Chemistry, 1963, v.6 (6), p.760-763. EP 1801098 A1, 27.06.2007. RU 2216536 C2, 20.11.2003.

RU 2 4 8 7 1 1 7 C 1

RU 2 4 8 7 1 1 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 273/18 (2006.01)
C07C 275/18 (2006.01)
C07C 275/26 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012124258/04, 13.06.2012

(24) Effective date for property rights:
13.06.2012

Priority:

(22) Date of filing: 13.06.2012

(45) Date of publication: 10.07.2013 Bull. 19

Mail address:

400005, g.Volgograd, pr. Lenina, 28, otdel
intellektual'noj sobstvennosti VolgGTU

(72) Inventor(s):

**Butov Gennadij Mikhajlovich (RU),
Burmistrov Vladimir Vladimirovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

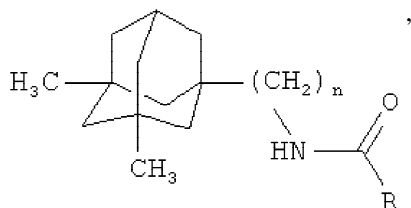
**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovanija "Volgogradskij
gosudarstvennyj tekhnicheskij universitet"
(VolgGTU) (RU)**

(54) **METHOD OF PRODUCING 1,3-DISUBSTITUTED UREA DERIVATIVES OF 1,3-DIMETHYLADAMANTANE**

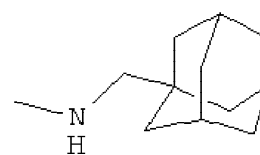
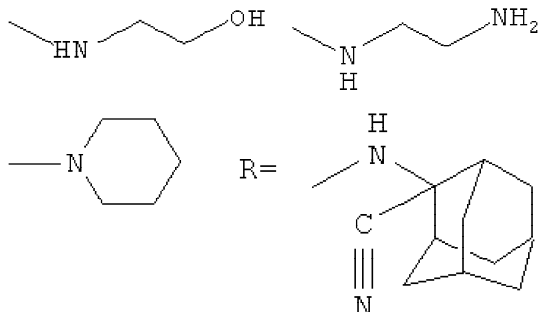
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing 1,3-disubstituted urea derivatives of 1,3-dimethyladamantane of general formula:

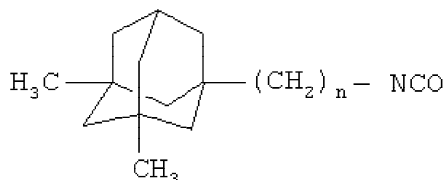


where n=0, 1



. The method involves

reacting an isocyanate of general formula:



0, 1; with amines selected from: 1,2-ethylenediamine, piperidine, 1-aminomethyladamantane, 2-amino-2-cyanoadamantane and 2-aminoethanol at temperature of 0-25°C, for 3-8 hours in dimethyl formamide with molar ratio isocyanate:amine:dimethyl formamide=1: 1.1-7.2:65-107.

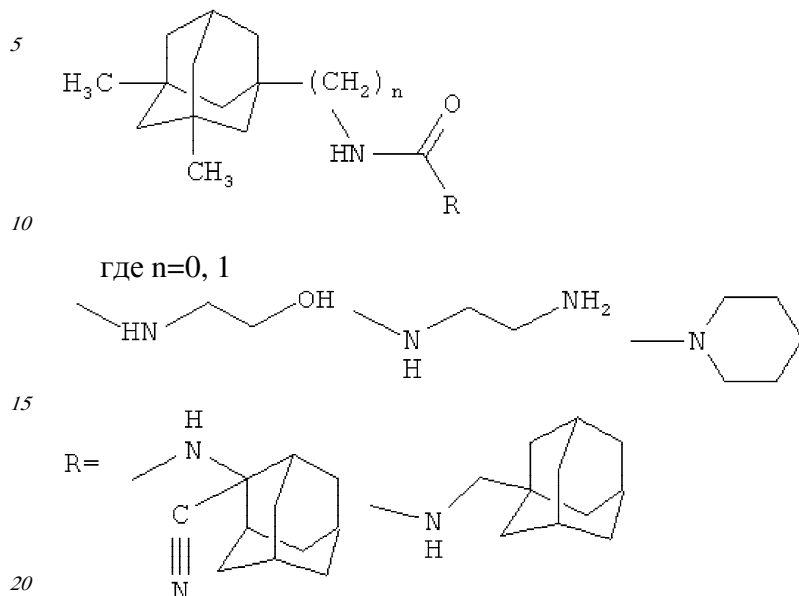
EFFECT: invention enables to obtain novel 1,3-disubstituted ureas of the disclosed structural formula with a low melting point.

6 ex

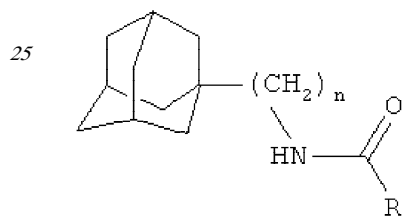
RU 2 487 117 C1

RU 2 487 117 C1

Изобретение относится к химии производных адамантана, а именно к новому способу получения 1,3-дизамещенных мочевины производных 1,3-диметиладамантана общей формулы:

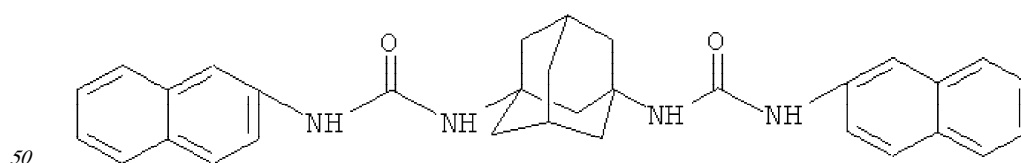


который может найти применение в химико-фармацевтической промышленности. Известно, что 1,3-дизамещенные мочевины, имеющие структурную формулу:



где R=-NHCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂Br, -NH(CH₂)₅O(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₅O(CH₂)₃O(CH₂)₂CH₃, -NH(CH₂)₅O(CH₂)₂O(CH₂)₂OPhCH₂CH₃, получаемые из 1-изоцианатоадамантана активно исследуются в качестве полупродуктов для синтеза ингибиторов растворимого эпоксида гидролазы. Их применяют в качестве нейромедиаторов, влияющих на кровяное давление и воспалительные процессы. Одним из важнейших параметров исследуемых соединений является их температура плавления и растворимость, влияющие на биодоступность соединений, которая для многих испытанных веществ была достаточно высока [In-Hae Kim, Hsing-Ju Tsai, and Bruce D.Hammock. 1,3-Disubstituted Ureas Functionalized with Ether Groups are Potent Inhibitors of the Soluble Epoxide Hydrolase with Improved Pharmacokinetic Properties, J. Med. Chem. 2007, 50, p.5217-5226].

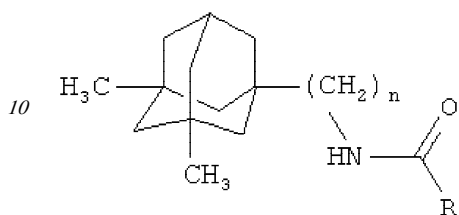
Аналогичными свойствами обладает 1,1'-(адамант-1,3-диил)бис[3-(нафтален-2-ил)мочевина] [Vesna Blazek, Nikola Bregovic, Nikola Basaric, Tetrahedron 2011, 67, 3846-3857].



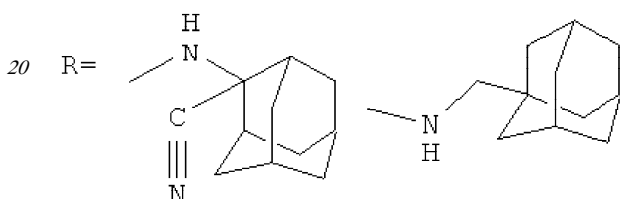
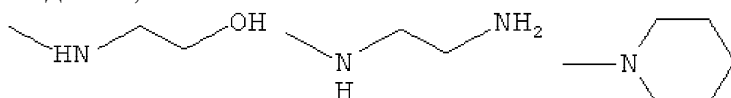
Однако эти способы не позволяют получать соединения заявляемой структурной формулы.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является разработка технологического способа получения новых 1,3-дизамещенных мочевиных производных 1,3-диметиладамантана с высоким выходом по исходному изоцианату.

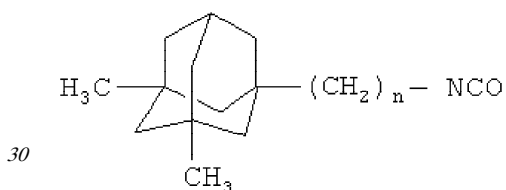
Поставленный технический результат достигается предлагаемым способом получения 1,3-дизамещенных мочевиных производных 1,3-диметиладамантана общей формулы:



15 где $n=0, 1$



25 заключающимся во взаимодействии изоцианата общей формулы:



где $n=0, 1$,

с аминами, выбранными из ряда: 1,2-этилендиамин, пиперидин, 1-аминометиладамантан, 2-амино-2-цианоадамантан и 2-аминоэтанол, при температуре 0-25°C, в течение 3-8 часов в диметилформамиде при мольном соотношении изоцианат:амин:диметилформамид (1:1,1-7,2:65-107) с выделением целевого продукта.

Выход целевого продукта по предлагаемому способу составляет 94-97%.

Введение метильных групп в молекулу адамантана снижает температуру плавления соединений. Так, метиладамантан имеет температуру плавления 104°C, что на 165°C ниже, чем у адамантана, а 1,3-диметиладамантан вообще является жидким веществом. Такие же закономерности сохраняются и для производных адамантана. В этой связи, использование изоцианатов, содержащих в своей структуре 1,3-диметил(адамант-5-ил)ный фрагмент, устраняет имеющиеся недостатки 1,3-дизамещенных мочевиных. Использование таких изоцианатов существенно уменьшает температуру плавления, а следовательно, и биодоступность получаемых на их основе 1,3-дизамещенных мочевиных.

Реакция взаимодействия изоцианата с аминами, выбранными из ряда: 1,2-этилендиамин, пиперидин, 1-аминометиладамантан, 2-амино-2-цианоадамантан, проводится в течение 3-4 часов. При уменьшении продолжительности реакции не достигается высокий выход основного продукта. Увеличение продолжительности

реакции является нецелесообразным и экономически невыгодным.

Найдено, что оптимальным условием проведения реакции взаимодействия изоцианата с аминами, выбранными из ряда: 1,2-этилендиамин, пиперидин, 1-аминометиладамантан, 2-амино-2-цианоадамантан в диметилформамиде, является ее осуществление при мольном соотношении изоцианат:амин:диметилформамид (1:1,1-2:65-78). Использование большего избытка амина не влияло на выход целевых продуктов, а только усложняло процесс выделения и поэтому являлось нецелесообразным. Меньший избыток диметилформамида приводил к некоторому снижению выхода целевых продуктов. Дальнейшее увеличение избытка диметилформамида не влияло на выход целевых продуктов и являлось нецелесообразным.

Найдено, что оптимальным условием проведения реакции взаимодействия изоцианата с аминами, выбранными из ряда 1,2-этилендиамин, пиперидин, 1-аминометиладамантан, 2-амино-2-цианоадамантан, является ее осуществление при комнатной температуре. Проведение реакции при более низкой температуре приводило к значительному увеличению времени реакции, а дальнейшее увеличение температуры связано с большими затратами энергии и является нецелесообразным.

Реакция взаимодействия изоцианата с 2-аминоэтанолом проводится в течение 7-8 часов. При уменьшении продолжительности реакции не достигается высокий выход основного продукта. Увеличение продолжительности реакции является нецелесообразным и экономически невыгодным.

Найдено, что оптимальным условием проведения реакции взаимодействия изоцианата с 2-аминоэтанолом в диметилформамиде является ее осуществление при мольном соотношении изоцианат:2-аминоэтанол:диметилформамид (1:5,4-7,2:80-107). Применение большего избытка 2-аминоэтанола не влияло на выход целевых продуктов, а только усложняло процесс выделения и поэтому являлось нецелесообразным. Меньший избыток диметилформамида приводил к некоторому снижению выхода целевых продуктов. Дальнейшее увеличение избытка диметилформамида не влияло на выход целевых продуктов и являлось нецелесообразным.

Найдено, что оптимальным условием проведения реакции взаимодействия изоцианата с 2-аминоэтанолом в диметилформамиде является ее осуществление при температуре 0°C. Проведение реакции при более высокой температуре приводило к значительному снижению селективности реакции и к образованию уретанов, а дальнейшее понижение температуры связано с большими затратами энергии и является нецелесообразным.

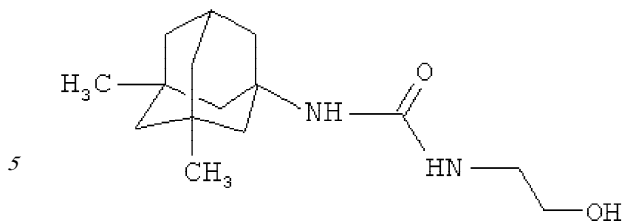
Способ осуществляется следующим образом.

К соответствующему изоцианату из ряда: 1-изоцианато-3,5-диметиладамантан, 1-изоцианатометил-3,5-диметиладамантана, добавляют амин из ряда: этилендиамин, пиперидин, 2-амино-2-цианоадамантан, 1-аминометиладамантан и диметилформамид, в соотношении 1:1,1-2:65-78 и перемешивают при комнатной температуре в течение 3-4 часов либо 2-аминоэтанол и диметилформамид в соотношении 1:5,4-7,2:80-107 и перемешивают при температуре 0°C в течение 7-8 часов. Затем выпавший осадок белого цвета отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1

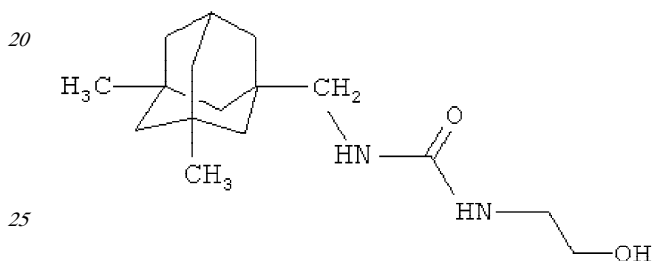
Получение 1-[3,5-диметил(адамант-1-ил)]-3-(2-гидроксиэтил)-мочевины



К раствору 500 мг (2,43 ммоль) 1-изоцианато-3,5-диметиладамантана (n=0) в 10 мл диметилформамида добавляли раствор 800 мг (13,11 ммоль) 2-аминоэтанола в 5 мл диметилформамида (мольное соотношение 1:5,4:80) при температуре 0°C. После перемешивания в течение 8 часов кристаллический осадок отфильтровывали и промывали 50 мл воды, а затем 30 мл этилацетата. Полученное твердое вещество сушили в вакууме. Получено 620 мг (2,36 ммоль, 97%), твердое вещество белого цвета. Т.пл. 125°C. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 266 (1%, [M]⁺), 249 (2%, [M-OH]⁺), 163 (100%, [Ad(CH₃)₂]⁺).

Пример 2

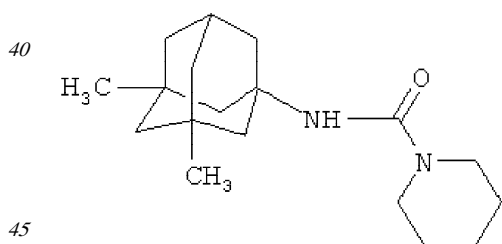
Получение 1-{[3,5-диметил(адамантил)]метил}-3-(2-гидроксиэтил)мочевины



К раствору 400 мг (1,82 ммоль) 1-изоцианатометил-3,5-диметиладамантана (n=1) в 10 мл диметилформамида добавляли раствор 800 мг (13,11 ммоль) 2-аминоэтанола в 5 мл диметилформамида (мольное соотношение 1:7,2:107) при температуре 0°C. После перемешивания в течение 7 часов кристаллический осадок отфильтровывали и промывали 50 мл воды, а затем 30 мл этилацетата. Полученное твердое вещество сушили в вакууме. Получено 480 мг (1,71 ммоль, 94%), твердое вещество белого цвета. Т.пл. 118°C. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 280 (1%, [M]⁺), 263 (2%, [M-OH]⁺), 163 (100%, [Ad(CH₃)₂]⁺).

Пример 3

Получение N-[3,5-диметил(адамантил)]пиперидино-1-карбоксиамида

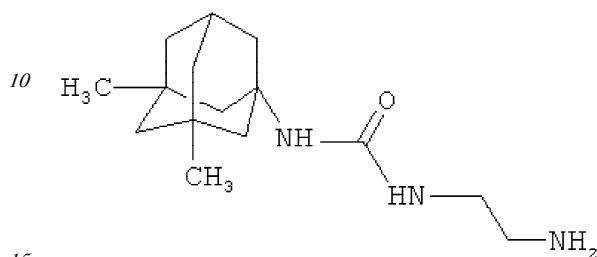


К раствору 510 мг (2,50 ммоль) 1-изоцианато-3,5-диметиладамантана (n=0) в 10 мл диметилформамида добавляли раствор 240 мг (2,80 ммоль) пиперидина в 5 мл диметилформамида (мольное соотношение 1:1,1:78) при температуре 15-25°C. После перемешивания в течение 4 часов кристаллический осадок отфильтровывали и промывали 50 мл воды, а затем 30 мл этилацетата. Полученное твердое вещество сушили в вакууме. Получено 700 мг (2,41 ммоль, 96,5%), твердое вещество белого

цвета. Т.пл. 120-122°C. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 290 (65%, $[M]^+$), 205 (19%, $[M-(CH_2)_5N]^+$), 178 (2%, $[Ad(CH_3)_2NH]^+$), 163 (70%, $[Ad(CH_3)_2]^+$), 127 (20%, $[M-Ad(CH_3)_2]^+$), 107 (33%), 84 (100%, $[(CH_2)_5N]^+$). Спектр ЯМР 1H δ , м.д.: 0.80 с (6H, 2CH₃); 1.20-1.60
5 (19H, Ad+3CH₂); 2.73 с (1H, NH); 3.17-3.20 т (4H, 2CH₂).

Пример 4

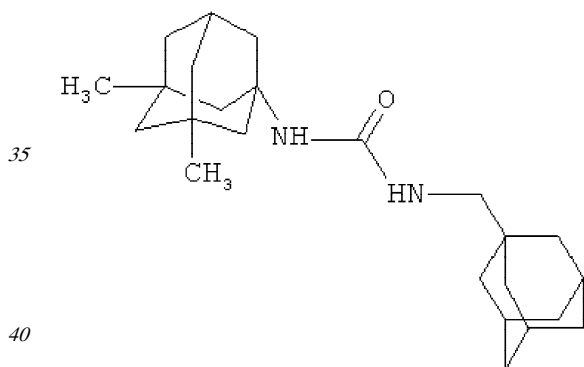
Получение 1-(2-аминоэтил)-3-[3,5-диметил(адамант-1-ил)]1-мочевины



К раствору 615 мг (3,0 ммоль) 1-изоцианато-3,5-диметиладамантана ($n=0$) в 10 мл диметилформамида добавляли раствор 360 мг (6,00 ммоль) 1,2-этилендиамина в 5 мл диметилформамида (мольное соотношение 1:2:65) при температуре 15-25°C. После
20 перемешивания в течение 3 часов кристаллический осадок отфильтровывали и промывали 50 мл воды, а затем 30 мл этилацетата. Полученное твердое вещество сушили в вакууме. Получено 755 мг (2,85 ммоль, 95%), твердое вещество белого цвета. Т.пл. 250-252°C. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 265 (1%, $[M]^+$), 248 (12%, $[M-NH_2]^+$), 236 (25%, $[M-CH_2NH_2]^+$), 223 (64%, $[M-(CH_2)_2NH_2]^+$), 208 (35%, $[(CH_3)_2AdNHC(O)]^+$), 179 (46%, $[Ad(CH_3)_2NH]^+$), 163 (100%, $[Ad(CH_3)_2]^+$) 122 (61%), 108 (61%), 107 (42%), 93 (35%).
25 Спектр ЯМР 1H δ , м.д.: 0.79-1.29 м (19H, Ad(CH₃)₂); 1.46-1.52 кв (2H, 2NH); 2.03-2.05 т (2H, NH₂); 2.73 с (2H, CH₂); 2.89 с (2H, CH₂).

Пример 5

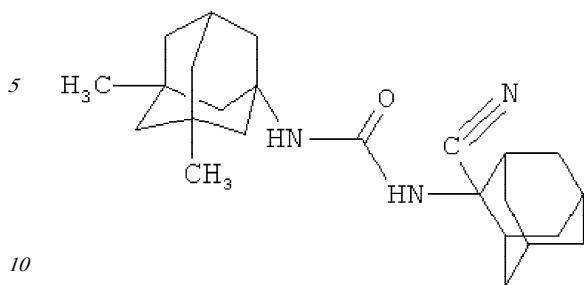
Получение 1-[3,5-диметил(адамант-1-ил)]-3-[(адамант-1-ил)метил]-мочевины



К раствору 510 мг (2,5 ммоль) 1-изоцианато-3,5-диметиладамантана ($n=0$) в 10 мл диметилформамида добавляли раствор 410 мг (2,5 ммоль) 1-аминометиладамантана
45 в 5 мл диметилформамида (мольное соотношение 1:1:78) при температуре 15-25°C. После перемешивания в течение 4 часов кристаллический осадок отфильтровывали и промывали 50 мл воды, а затем 30 мл этилацетата. Полученное твердое вещество сушили в вакууме. Получено 880 мг (2,4 ммоль, 96%), твердое вещество белого цвета.
50 Т.пл. >300°C. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 370 (15%, $[M]^+$), 355 (100%, $[M-CH_3]^+$), 265 (43%), 190 (26%), 179 (30%, $[Ad(CH_3)_2NH]^+$), 164 (41%), 163 (99%, $[Ad(CH_3)_2]^+$), 149 (26%, $[AdCH_2]^+$), 135 (53%, $[Ad]^+$), 108 (85%), 107 (50%), 93 (44%), 78 (39%). Спектр ЯМР 1H δ , м.д.: 0.79-1.65 м (34H, Ad, Ad(CH₃)₂); 2.04 кв (2H, 2NH); 2.75 д (2H, CH₂).

Пример 6

Получение 1-[3,5-диметил(адамант-1-ил)]-3-[2-нитрило(адамант-2-ил)]-мочевины



К раствору 510 мг (2,5 ммоль) 1-изоцианато-3,5-диметиладамантана (n=0) в 10 мл диметилформаида добавляли раствор 440 мг (2,5 ммоль) 2-амино-2-цианоадамантана в 5 мл диметилформаида (мольное соотношение 1:1:78) при температуре 15-25°C. После перемешивания в течение 4 часов кристаллический осадок отфильтровывали и промывали 50 мл воды, а затем 30 мл этилацетата. Полученное твердое вещество сушили в вакууме. Получено 910 мг (2,4 ммоль, 96%), твердое вещество белого цвета. Т.пл. 200-202°C. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 383 (4%, [M+2H]⁺), 355 (1%, [M-CN]⁺), 205 (22%, [M-Ad(CN)NH]⁺), 177 (26%, [Ad(CH₃)₂NH]⁺), 164 (36%), 163 (45%, [Ad(CH₃)₂]⁺), 150 (100%, [AdNH]⁺), 134 (41%, [Ad-2H]⁺), 107 (70%), 91 (78%), 80 (85%). Спектр ЯМР ¹H δ, м.д.: 0.80-1.90 м (33H, Ad, Ad(CH₃)₂); 2.00-2.06 т (2H, 2NH).

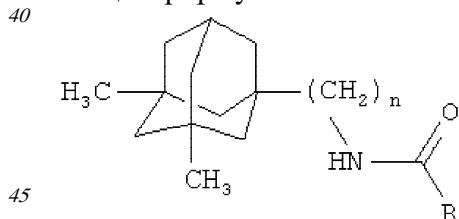
Таким образом, вышеизложенные сведения свидетельствуют о выполнении при использовании заявленного изобретения следующей совокупности условий:

- средство, воплощающее заявленное изобретение при его осуществлении, предназначено для применения в различных отраслях промышленности;
- для заявленного изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в независимом пункте нижеизложенной формулы изобретения, подтверждена возможность его осуществления с помощью вышеописанных или известных средств и методов;
- средство, воплощающее заявленное изобретение при его осуществлении, способно обеспечить достижение технического результата.

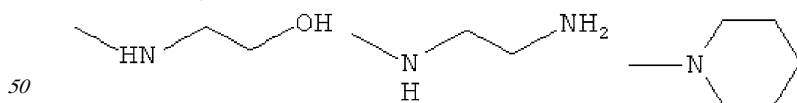
Следовательно, заявленное изобретение соответствует требованию "промышленная применимость".

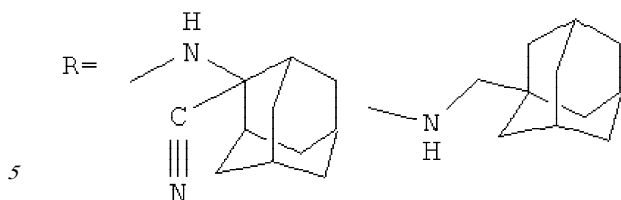
Формула изобретения

Способ получения 1,3-дизамещенных мочевины производных 1,3-диметиладамантана общей формулы:

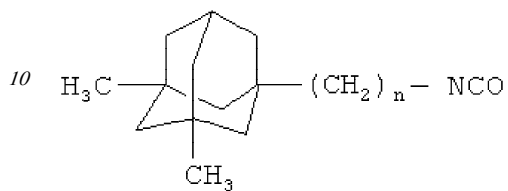


где n=0, 1





закрывающийся во взаимодействии изоцианата общей формулы:



15 где $n=0, 1,$

с аминами, выбранными из ряда: 1,2-этилендиамин, пиперидин, 1-аминометиладамантан, 2-амино-2-цианоадамтан и 2-аминоэтанол, при температуре 0-25°C в течение 3-8 ч в диметилформамиде при мольном соотношении изоцианат:амин:диметилформамид 1:1,1-7,2:65-107 и выделением целевого продукта.

20

25

30

35

40

45

50