**Синтез производных адамантан-1-илкарбонилтиомочевины – ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы sEH, рецепторов *h*-P2X4 и *h*-P2X7**

***Кузнецов Я.П.1,2, Бутов Г.М.1,2***

*Аспирант, 1 год обучения*

*1Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия*

*2Волжский политехнический институт (филиал волгоградского государственного технического университета), автомеханический факультет, Волжский, Россия*

*E-mail: yroner@mail.ru*

Растворимая эпоксидгидролаза человека (hsEH) и рецепторы P2X являются потенциальными терапевтическими мишенями для лечения различных нейродегенеративных заболеваний, боли, воспаления, гипертонии и рака. Известно, что адамантильная группа вносит значительный ингибирующий потенциал в отношении hsEH и рецепторов P2X, особенно в отношении P2X7R [1]. В этой связи, используя уникальность адамантанового фрагмента и тиоуреидной группы, были осуществлены структурные изменения в молекулах ингибиторов, а именно, введение *оксо*-группы и галогенсодержащих анилинов. Эти изменения позволяют установить *QSPR*- и *QSАR*- зависимости в ряду 1,3-дизамещенных мочевин и их изостерических аналогов.

Получение производных адамантан-1-карбонилтиомочевин осуществляли *one-pot*-синтезом по трехстадийной схеме (схема 1).

**Схема 1**



1-Адамантилхлорангидрид **2** получен по реакции 1-адамантилкарбоновой кислоты **1** с хлористым тионилом в бензоле при комнатной температуре в течение 3 ч.

1-Адамантилацилизотиоцианат **3** получали по реакции 1-адамантилхлорангидрида **1** с тиоцианатом калия в безводном ацетоне при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали в течение 20 мин, в ходе реакции наблюдалось выпадение хлорида калия, нерастворимого в ацетоне.

Синтез адамантан-1-карбонилтиомочевин **4а-f** с галогенароматическими группами осуществляли по реакции изотиоцианата **3** с галогенанилинами в диэтиловом эфире при комнатной температуре в течение 12-16 ч. Выходы карбонилтиомочевин **4а-f** составили 35-58%.

Структуры соединений **4а-f** были подтверждены с помощью 1Н-, 13С ЯМР- спектроскопией и хромато-масс-спектрометрией.

Расчётный коэффициент липофильности тиомочевин **4а-f** в среднем на 0.14÷0.36 единиц ниже, чем у аналогов без *оксо*-группы. Так, соединение **4d** (LogP = 4.10, для аналога LogP = 4.44), а соединение **4e** (LogP = 4.59, для аналога LogP = 4.95).

Температура плавления адамантан-1-карбонилтиомочевин **4а-f** в среднем на 10 ÷ 20 °С ниже, чем у аналогов без *оксо*-группы. Так, у соединения **4d** Т пл. = 155°С, у аналога - 169 – 171 °С; у соединения **4e** Т пл. = 162 °С, а у аналога - 171 – 173 °С (см. схема 1).

*Работа выполнена при финансовой поддержке ВолгГТУ, конкурс молодых ученых (07-08) в 2022 г. (Рег. № НИОКТР 122090500033-3).*

**Литература**

1. Abid Mahmood et.all. Design and synthesis of adamantane-1-carbonyl thiourea derivatives as potent and selective inhibitors of h-P2X4 and h-P2X7 receptors: An Emerging therapeutic tool for treatment of inflammation and neurological disorders // European Journal of Med. Chemistry. 2022 Vol. 231. P. 114-162