

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)
УДК 547.786+547.788
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-3-211-224>

Поступила в редакцию 17.03.2023
Received 17.03.2023

Е. А. Акишина¹, Е. А. Дикусар¹, П. В. Курман², В. И. Поткин¹

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь,
²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ РЕМАНТАДИНА И АДАМАНТАН-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ С 1,2-АЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

Аннотация. Конденсацией ремантадина с различными замещенными гидроксibenзальдегидами, сложными и простыми эфирами на их основе, а также 1,2-азол-3-карбальдегидами с образованием азометиннов и последующим восстановлением последних получены вариативные адамантановые производные. Дальнейшим ацилированием производных с активными амино- и гидроксигруппами получены соединения, содержащие в одной молекуле два 1,2-азольных фрагмента.

Ключевые слова: ремантадин, 5-арилизоксазолы, 4,5-дихлоризохиазол, простые и сложные эфиры, амиды, азометины, амины, ацилирование

Для цитирования. Синтез новых производных ремантадина и адамантан-1-карбоновой кислоты с 1,2-азольными фрагментами / Е. А. Акишина [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2023. – Т. 59, № 3. – С. 211–224. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-3-211-224>

Е. А. Akishina¹, Е. А. Dikusar¹, P. V. Kurman², V. I. Potkin¹

¹Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

SYNTHESIS OF NOVEL RIMANTADINE AND ADAMANTANE-1-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES WITH 1,2-AZOLE FRAGMENTS

Abstract. Various adamantane derivatives were obtained by the condensation of rimantadine with substituted hydroxybenzaldehydes, esters and ethers based on them, as well as 1,2-azole-3-carbaldehydes, followed by reduction. Further acylation of derivatives with active amino and hydroxy groups yielded compounds containing two 1,2-azole fragments in one molecule.

Keywords: rimantadine, 5-arylisoxazoles, 4,5-dichloroisoithiazole, ethers and esters, amides, azomethines, amines, acylation

For citation. Akishina E. A., Dikusar E. A., Kurman P. V., Potkin V. I. Synthesis of novel rimantadine and adamantane-1-carboxylic acid derivatives with 1,2-azole fragments. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2023, vol. 59, no. 3, pp. 211–224 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-3-211-224>

Введение. Основным направлением использования производных адамантана является получение новых эффективных лекарственных препаратов широкого спектра действия [1, 2]. Фармакологическое исследование показало наличие среди них веществ с выраженной психотропной, иммунотропной, противовирусной, противоопухолевой, противоаллергической, антимикробной активностью [3–5]. Аминоадамантаны, такие как ремантадин, амантадин, троманатадин, мемантин давно заняли прочное место на фармацевтическом рынке, доказав свою эффективность для лечения вирусных заболеваний (грипп А, герпес, гепатит С, ВИЧ) и неврологических расстройств (болезней Паркинсона и Альцгеймера) [5].

Важной задачей фармацевтической химии является совершенствование и разработка новых эффективных противовирусных препаратов в связи со способностью вирусов к изменчивости структуры вследствие различных мутаций, приводящих к возникновению резистентности к используемым лекарствам. Один из наиболее распространенных путей поиска новых лекарственных средств – химическая модификация соединений с известной биологической активностью, а именно: изучение путей «реанимации» активности соединений, утративших свои противови-

русные свойства [6–10]. Фрагменты адамантана при введении в структуру известных фармакофоров улучшают фармакокинетические свойства модифицированных соединений, нередко усиливая их биологическую активность [11, 12]. В работе [10] осуществлен синтез ряда ароматических амидов на основе 1- и 2-аминоадамантанов, большинство из которых проявили значительную активность в отношении вируса коровьей оспы в сочетании с гораздо меньшей токсичностью. Полученные в работе [12] тетразольные производные адамантана показали высокую активность в отношении чувствительного к ремантадину вируса гриппа А/Пуэрто-Рико/8/34.

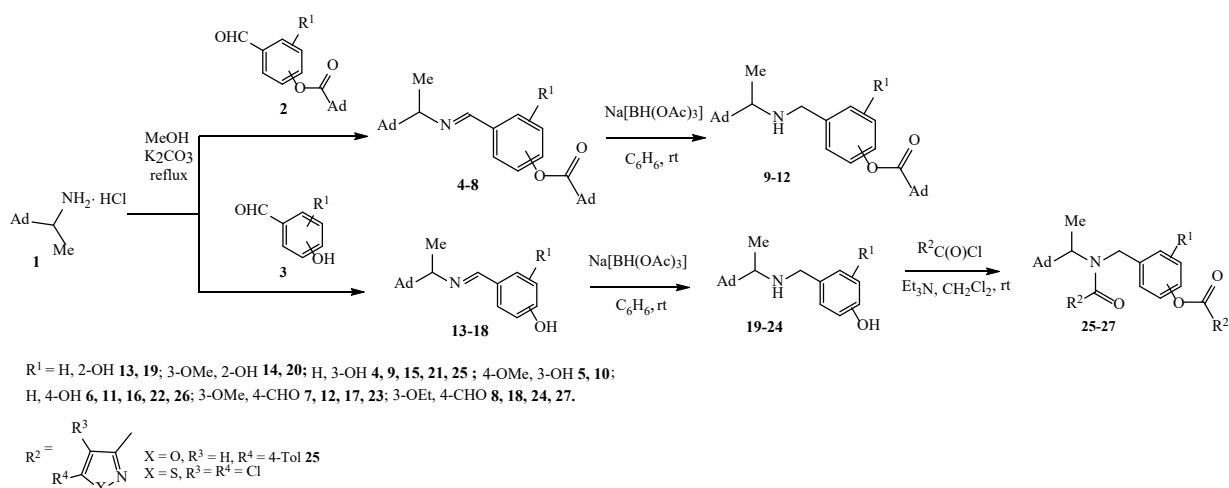
Цель настоящего исследования – синтез новых производных адамантанового карбоцикла на основе 1-(адамантан-1-ил)этан-1-амина (ремантадина) и адамантан-1-карбоновой кислоты с гетероциклическими фрагментами изоксазола и изотиазола.

Замещенные изоксазолы и изотиазолы – перспективные базовые синтетические блоки для конструирования новых биоактивных молекул, поскольку являются хорошо известными фармакофорными фрагментами. Изоксазольный цикл, в частности, содержат молекулы нестероидных противовоспалительных препаратов (вальдекоксиб, лефлуноמיד), β -лактамных антибиотиков (клоксациллин, диклоксациллин и флуклоксациллин) [13, 14]. Изотиазол входит в состав субстанции нейролептиков зипрасидона и пероспирона, ряда противовирусных препаратов и препаратов для лечения болезни Паркинсона, рака, сахарного диабета [15]. Ковалентное сопряжение биологически активных соединений, действующих по разным механизмам, может привести к синергизму их свойств с получением соединений с повышенной активностью и пониженной токсичностью.

В данной работе использованы уже известные методы химической функционализации соединений, основанные на реакциях ацилирования, конденсации с образованием оснований Шиффа и последующим восстановлением. Эти реакции, как правило, протекают с высоким выходом и не требуют жестких условий и применения катализаторов.

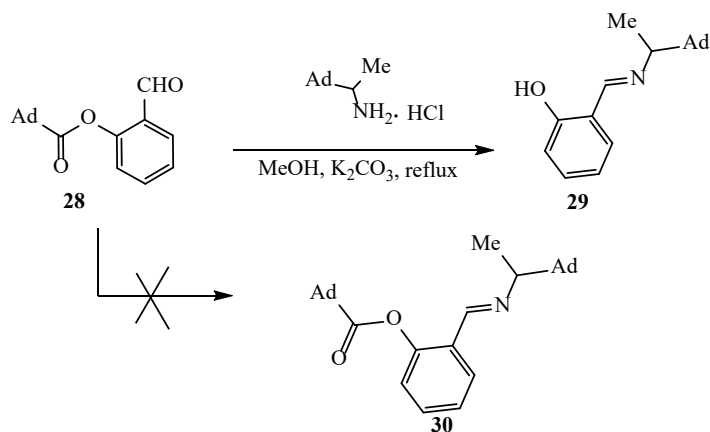
Результаты и их обсуждение. Для синтеза разнообразных вариативных производных ремантадина в реакцию конденсации нами были взяты природные гидроксibenзальдегиды и их синтетические аналоги **3**, а также сложные **2** и простые эфиры **32** на их основе (схемы 1, 3). Путем конденсации замещенных альдегидов **2**, **3**, **31**, **32** и ремантадина гидрохлорида **1** в среде абсолютного метанола в присутствии карбоната калия при температуре кипения растворителя получены азометины **4–8**, **13–18**, **33–35**, **40–42** с выходом 65–78 % (схемы 1, 3). В растворе образовывались продукты в виде твердых осадков при охлаждении и не требовали дальнейшей очистки.

Схема 1



В случае использования в качестве альдегидной компоненты сложного эфира с салициловым альдегидом **28** происходило отщепление сложноэфирного фрагмента и образование азометина **29** (схема 2) вместо **30**, что, вероятно, обусловлено влиянием стерических факторов, а именно пространственной затрудненностью расположения двух объемных адамантановых фрагментов в *орто*-положении друг к другу.

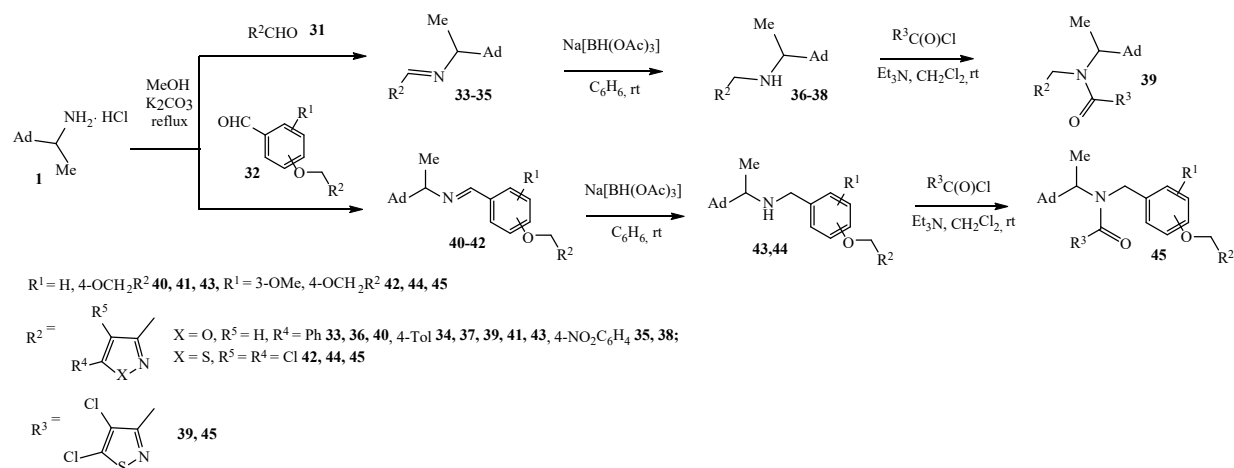
Схема 2



Полученные азометины восстановлены с помощью $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$ в амины **9–12**, **19–24**, **36–38**, **43**, **44**. Реакцию проводили в сухом бензоле при комнатной температуре. Выход аминов составил 68–97 %. Полученные соединения содержат активные amino- и гидроксигруппы, что позволяет вводить их в дальнейшие направленные превращения посредством реакции ацилирования.

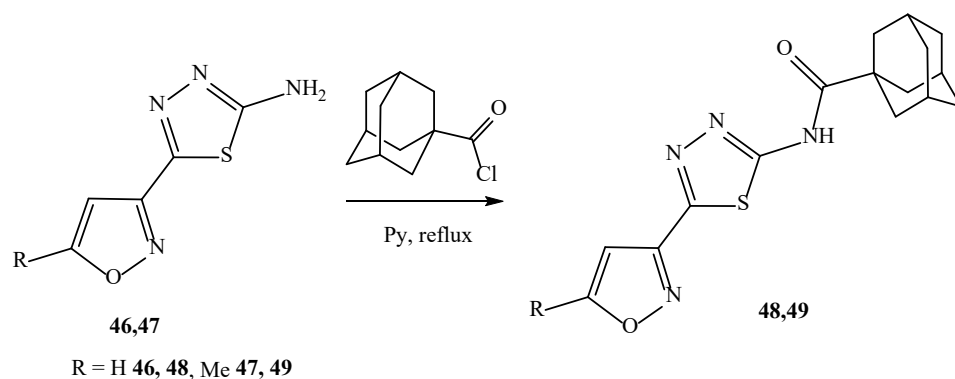
Ацилированием соединений **21**, **22**, **24**, **37**, **44** хлорангидами замещенных изоксазол- и изотиазолкарбоновых кислот в хлористом метиле в присутствии триэтиламина с выходами 71–78 % получены сложные эфиры и амиды **25–27**, **39**, **45** (схемы 1, 3).

Схема 3



На основе полученных нами ранее 5-(5-арилизоксазол-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов [16] синтезированы амиды адамантан-1-карбоновой кислоты **48**, **49**. Реакцию проводили в сухом пиридине при температуре кипения растворителя (схема 4). Выход составил 48–51 %.

Схема 4



R = H **46**, **48**, Me **47**, **49**

Состав и строение соединений установлены на основании данных элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. В ИК-спектрах азометинов **4–8**, **13–18**, **33–35**, **40–42** появлялась интенсивная характеристическая полоса колебаний связи $\text{C}=\text{N}$ в области $1628\text{--}1652\text{ см}^{-1}$, которая исчезала при восстановлении до аминов. В ЯМР ^1H спектрах азометинов протон $\text{CH}=\text{N}$ проявлялся в виде синглета в области $8,06\text{--}8,41$ м.д., а в спектрах аминов **9–12**, **19–24**, **36–38**, **43**, **44** метиленовый фрагмент $\text{CH}_2\text{--NH}$ в виде двух дублетов в интервале $3,56\text{--}3,80$ и $3,70\text{--}4,07$ м.д. Следует отметить, что при восстановлении производных **4–7** сложноэфирный фрагмент сохраняется неизменным, что подтверждается присутствием в ИК-спектрах полученных веществ **9–12** характеристической полосы валентных колебаний связи $\text{C}=\text{O}$ в интервале $1742\text{--}1752\text{ см}^{-1}$. В спектрах сложных эфиров и амидов **25–27**, **29**, **45**, **48**, **49** наблюдаются полосы поглощения $\text{C}=\text{O}$ связей с частотами $1743\text{--}1756\text{ см}^{-1}$ и $1627\text{--}1683\text{ см}^{-1}$.

Полученным азометинам приписана (E)-конфигурация на основании сравнения их ЯМР-спектров со спектрами ранее синтезированных нами родственных азометинов [17], а также данных рентгеноструктурного анализа подобных соединений, приведенных в работах [18, 19].

Проведена оценка антибактериальной (*Bacillus subtilis* ATCC 6633 и *Escherichia coli* ATCC 25922) и фунгицидной (*Candida albicans* ATCC 90028 и *Aspergillus niger* INA760) активности всех синтезированных адамантановых производных. Большинство из них оказались неактивными на данных клеточных линий, слабую активность проявили соединения **21**, **23**, **44**. Все соединения также переданы в Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Россия) для изучения противовирусных свойств.

Экспериментальная часть. ИК-спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений сняты на спектрометре Bruker Avance-500 или Bruker Avance II 400 в CDCl_3 и ДМСО-*d*6 относительно остаточных сигналов растворителя [CDCl_3 , δH 7,26, δC 77,2 м.д.; ДМСО-*d*6, δH 2,50, δC 40,1 м.д.]. ВЭЖХ-МС исследования выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 ($4,6 \times 50$ мм; 1,8 мкм). Мобильная фаза: вода, содержащая 0,05 % (v/v) муравьиной кислоты – ацетонитрил (от 40 до 90 % за 10 мин). Скорость элюирования 0,5 мл/мин. Элементный анализ C,H,N,S-содержащих соединений выполнялся на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7.

Азометины (4–8, 13–18, 33–35, 40–42). Общая методика. Раствор 3,00 ммоль замещенного альдегида в 30 мл безводного метанола смешивали с раствором 3,05 ммоль ремантадина гидрохлорида в 10 мл метанола. К полученному раствору прибавляли 1,60 ммоль K_2CO_3 . Смесь кипятили с обратным холодильником 24 ч. Смесь охлаждали в холодильнике, осадок отфильтровывали в вакууме через стеклянный фильтр Шотта, промывали небольшим количеством холодного метанола и сушили на воздухе при $40\text{ }^\circ\text{C}$ до постоянной массы.

3-(1-(Адамантан-1-ил)этил)иминометилфенил адамантан-1-карбоксилат (4). Выход 71 %, т. пл. $100\text{--}102\text{ }^\circ\text{C}$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2983, 2965, 2905, 2848, 1744 ($\text{C}=\text{O}$), 1642 ($\text{C}=\text{N}$), 1583, 1449, 1373, 1360, 1345, 1313, 1283, 1245, 1210, 1180, 1142, 1101, 1081, 1051, 1001, 968, 899, 817, 788, 692. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.12 д (3H, CH_3CHN , J 5.6 Гц), 1.48–1.61 м (6H, 3CH_2), 1.62–1.74 м (6H, 3CH_2), 1.75–1.82 м (6H, 3CH_2), 1.94–2.00 м (3H, 3CH), 2.03–2.08 м (6H, 3CH_2), 2.08–2.13 м (3H, 3CH), 2.78 к (1H, CH_3CHN , J 6.6 Гц), 7.05–7.10 ддд (1H_{Ar}, J 8.0, 2.4, 1.0 Гц), 7.39 т (1H_{Ar}, J 7.8 Гц), 7.45 т (1H_{Ar}, J 1.8 Гц), 7.54 д (1H_{Ar}, J 7.7 Гц), 8.16 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 16.01 (CH_3CHN), 28.11 (3CH), 28.86 (3CH), 36.65 (3CH_2), 37.56 (3CH_2), 38.97 (3CH_2), 39.33 (3CH_2), 76.38 (CH_3CHN), 120.77 (1CH_{Ar}), 123.68 (1CH_{Ar}), 125.83 (1CH_{Ar}), 129.51 (1CH_{Ar}), 157.90 ($\text{CH}=\text{N}$), 36.23, 41.24, 138.46, 151.58, 157.89 (4C_{четв}), 176.32 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 81.09; H 8.85; N 2.95. $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 80.86; H 8.82; N 3.14. M 445.64.

5-(1-(Адамантан-1-ил)этил)иминометил-2-метоксифенил адамантан-1-карбоксилат (5). Выход 71 %, т. пл. $189\text{--}190\text{ }^\circ\text{C}$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2975, 2925, 2903, 2878, 2845, 2658, 1751 ($\text{C}=\text{O}$), 1640 ($\text{C}=\text{N}$), 1610, 1577, 1514, 1463, 1451, 1423, 1370, 1360, 1343, 1303, 1275, 1227, 1208, 1177, 1156, 1112, 1090, 1072, 1052, 1022, 972, 960, 902, 838, 820, 767, 757, 733, 609. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.11 д (3H, CH_3CHN , J 6.5 Гц), 1.49–1.61 м (6H, 3CH_2), 1.61–1.73 м (6H, 3CH_2), 1.73–1.82 м (6H,

3CH₂), 1.93–2.00 м (3H, 3CH), 2.06–2.12 м (9H, 3CH₂+3CH), 2.74 к (1H, CH₃CHN, *J* 6,5 Гц), 3.83 с (3H, OCH₃), 6.92–6.95 м (1H_{Ar}), 7.45–7.50 м (2H_{Ar}), 8.08 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 16.04 (CH₃CHN), 28.15 (3CH), 28.86 (3CH), 36.69 (3CH₂), 37.56 (3CH₂), 39.02 (3CH₂), 39.32 (3CH₂), 56.23 (OCH₃), 76.25 (CH₃CHN), 111.95 (1CH_{Ar}), 121.89 (1CH_{Ar}), 127.38 (1CH_{Ar}), 157.41 (CH=N), 36.22, 41.23, 130.26, 140.61, 153.07 (5C_{четв}), 175.80 (C=O). Найдено, %: С 78.49; Н 8.76; N 2.80. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 476.30 [M+H]⁺ (100). C₃₁H₄₁NO₃. Вычислено, %: С 78.28; Н 8.69; N 2.94. *M* 475.66.

4-(1-(Адамантан-1-ил)этил)иминометилфенил адамантан-1-карбоксилат (6). Выход 65 %, т. пл. 179–180 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3050, 3023, 2975, 2923, 2905, 2847, 2656, 1745 (C=O), 1644 (C=N), 1603, 1584, 1505, 1451, 1416, 1385, 1360, 1345, 1326, 1297, 1216, 1197, 1181, 1159, 1100, 1091, 1053, 1014, 970, 939, 903, 850, 817, 800, 730, 680, 516. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.13 д (3H, CH₃CHN, *J* 6.6 Гц), 1.50–1.61 м (6H, 3CH₂), 1.61–1.73 м (6H, 3CH₂), 1.73–1.82 м (6H, 3CH₂), 1.95–2.00 м (3H, 3CH), 2.04–2.07 м (6H, 3CH₂), 2.07–2.11 м (3H, 3CH), 2.78 к (1H, CH₃CHN, *J* 6.6 Гц), 7.05–7.10 м (2H_{Ar}), 7.73–7.77 м (2H_{Ar}), 8.17 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 15.98 (CH₃CHN), 28.07 (3CH), 28.84 (3CH), 36.61 (3CH₂), 37.56 (3CH₂), 38.90 (3CH₂), 39.33 (3CH₂), 76.19 (CH₃CHN), 121.86 (2CH_{Ar}), 129.29 (2CH_{Ar}), 157.63 (CH=N), 36.23, 41.24, 134.32, 152.79 (4C_{четв}), 176.12 (C=O). Найдено, %: С 81.11; Н 8.93; N 2.89. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 446.30 [M+H]⁺ (100). C₃₀H₃₉NO₂. Вычислено, %: С 80.86; Н 8.82; N 3.14. *M* 445.64.

4-(1-(Адамантан-1-ил)этил)иминометил-2-метоксифенил адамантан-1-карбоксилат (7). Выход 68 %, т. пл. 198–199 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3075, 2958, 2933, 2904, 2849, 2659, 1753 (C=O), 1647 (C=N), 1601, 1504, 1464, 1452, 1417, 1381, 1360, 1346, 1323, 1273, 1249, 1216, 1195, 1182, 1154, 1121, 1102, 1093, 1078, 1050, 1044, 979, 960, 936, 899, 874, 816, 753, 729, 677, 619. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.13 д (3H, CH₃CHN, *J* 6.6 Гц), 1.48–1.61 м (6H, 3CH₂), 1.61–1.74 м (6H, 3CH₂), 1.74–1.81 м (6H, 3CH₂), 1.95–2.00 м (3H, 3CH), 2.06–2.11 м (9H, 3CH₂+3CH), 2.78 к (1H, CH₃CHN, *J* 6.6 Гц), 3.87 с (3H, OCH₃), 7.01 д (1H_{Ar}, *J* 8.0 Гц), 7.21 дд (1H_{Ar}, *J* 8.0, 1.7 Гц), 7.44 д (1H_{Ar}, *J* 1.7 Гц), 8.13 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 15.99 (CH₃CHN), 28.14 (3CH), 28.85 (3CH), 36.68 (3CH₂), 37.57 (3CH₂), 38.98 (3CH₂), 39.35 (3CH₂), 56.22 (OCH₃), 76.15 (CH₃CHN), 110.98 (1CH_{Ar}), 121.76 (1CH_{Ar}), 122.87 (1CH_{Ar}), 157.90 (CH=N), 36.25, 41.27, 135.56, 142.20, 151.60 (5C_{четв}), 175.75 (C=O). Найдено, %: С 78.52; Н 8.75; N 2.83. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 476.30 [M+H]⁺ (100). C₃₁H₄₁NO₃. Вычислено, %: С 78.28; Н 8.69; N 2.94. *M* 475.66.

4-(1-(Адамантан-1-ил)этил)иминометил-2-этоксифенил адамантан-1-карбоксилат (8). Выход 70 %, т. пл. 171–172 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3072, 2979, 2933, 2904, 2847, 2659, 1748 (C=O), 1644 (C=N), 1600, 1587, 1511, 1476, 1452, 1423, 1395, 1361, 1344, 1306, 1291, 1263, 1217, 1199, 1181, 1165, 1116, 1101, 1077, 1053, 1043, 1023, 980, 964, 935, 900, 864, 847, 815, 788, 730, 677, 617. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.13 д (3H, CH₃CHN, *J* 6.5 Гц), 1.39 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.50–1.61 м (6H, 3CH₂), 1.61–1.74 м (6H, 3CH₂), 1.74–1.82 м (6H, 3CH₂), 1.95–2.01 м (3H, 3CH), 1.95–2.11 м (9H, 3CH₂+3CH), 2.77 к (1H, CH₃CHN, *J* 6.6 Гц), 4.09 к (2H, OCH₂CH₃), 7.00 д (1H_{Ar}, *J* 8.1 Гц), 7.20 дд (1H_{Ar}, *J* 8.0, 1.8 Гц), 7.42 д (1H_{Ar}, *J* 1.7 Гц), 8.12 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14.97 (OCH₂CH₃), 15.96 (CH₃CHN), 28.14 (3CH), 28.84 (3CH), 36.68 (3CH₂), 37.55 (3CH₂), 39.04 (3CH₂), 39.33 (3CH₂), 64.48 (OCH₂CH₃), 76.15 (CH₃CHN), 111.79 (1CH_{Ar}), 121.60 (1CH_{Ar}), 122.77 (1CH_{Ar}), 157.96 (CH=N), 36.23, 41.17, 135.46, 142.24, 150.95 (5C_{четв}), 175.64 (C=O). Найдено, %: С 78.61; Н 8.92; N 2.79. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 490.3 [M+H]⁺ (100). C₃₂H₄₃NO₃. Вычислено, %: С 78.49; Н 8.85; N 2.86. *M* 489.69.

2-(1-(Адамантан-1-ил)этил)иминометилфенол (13). Выход 70 %, т. пл. 88–90 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3416 (OH), 3058, 2986, 2968, 2913, 2846, 1630 (C=N), 1613, 1579, 1497, 1454, 1414, 1377, 1363, 1344, 1315, 1278, 1205, 1149, 1122, 1092, 1078, 1022, 973, 923, 900, 870, 850, 768, 752, 739, 647, 628. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.18 д (3H, CH₃, *J* 6.6 Гц), 1.50–1.61 м (6H, 3CH₂), 1.60–1.75 м (6H, 3CH₂), 1.96–2.03 м (3H, 3CH), 2.83 к (1H, CH₃CHN, *J* 6.6 Гц), 6.86 тд (1H_{Ar}, *J* 7.6, 1.0 Гц), 6.96 д (1H_{Ar}, *J* 8.2 Гц), 7.25 дд (1H_{Ar}, *J* 7.7, 1.6 Гц), 7.28–7.33 м (1H_{Ar}), 8.26 с (1H, CH=N), 13.94 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 16.20 (CH₃), 28.66 (3CH), 37.31 (3CH₂), 39.09 (3CH₂), 74.85 (CH₃CHN), 117.23 (1CH_{Ar}), 118.45 (1CH_{Ar}), 131.23 (1CH_{Ar}), 132.14 (1CH_{Ar}), 162.99

($\text{C}\equiv\text{N}$), 35.84, 118.96, 161.78 ($3\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 80.81; Н 8.93; N 4.89. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284.10 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}$. Вычислено, %: С 80.52; Н 8.89; N 4.94. M 283.42.

2-(1-(Адамантан-1-ил)этил)иминометил-6-метоксифенол (14). Выход 75 %, т. пл. 86–88 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3054, 2902, 2848, 2658, 2600, 1628 ($\text{C}=\text{N}$), 1587, 1515, 1464, 1420, 1391, 1361, 1346, 1315, 1273, 1252, 1151, 1091, 969, 839, 779, 737, 720, 633. Найдено, %: С 76.81; Н 8.76; N 4.35. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 314.20 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 76.64; Н 8.68; N 4.47. M 313.44.

3-(1-(Адамантан-1-ил)этил)иминометилфенол (15). Выход 69 %, масло. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3354, 3289 (ОН); 3059, 2966, 2903, 2847, 2677, 2658, 1643 ($\text{C}=\text{N}$), 1595, 1585, 1473, 1453, 1376, 1360, 1345, 1313, 1280, 1248, 1192, 1170, 1153, 1101, 1093, 1079, 1056, 1022, 998, 969, 916, 874, 814, 783, 738, 690. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.15 д (3Н, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.50–1.59 м (6Н, 3CH_2), 1.59–1.73 м (6Н, 3CH_2), 1.92–1.99 м (3Н, 3CH), 2.81 к (1Н, CH_3CHN , J 6.6 Гц), 6.86 ддд (1Н_{Ar}, J 8.0, 2.6, 1.2 Гц), 7.16 дт (1Н_{Ar}, J 7.7, 1.1 Гц), 7.21 т (1Н_{Ar}, J 7.8 Гц), 7.28–7.31 м (1Н_{Ar}), 8.13 с (1Н, $\text{C}\equiv\text{N}$), 9.85 с (1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 15.79 (CH_3), 28.80 (3СН), 37.47 (3CH_2), 39.31 (3CH_2), 76.37 (CH_3CHN), 114.31 (1СН_{Ar}), 118.29 (1СН_{Ar}), 121.21 (1СН_{Ar}), 129.92 (1СН_{Ar}), 159.81 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 36.30, 137.73, 156.67 ($3\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 80.79; Н 8.95; N 4.85. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284.20 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}$. Вычислено, %: С 80.52; Н 8.89; N 4.94. M 283.42.

4-(1-(Адамантан-1-ил)этил)иминометилфенол (16). Выход 69 %, т. пл. 183–184 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3367 (ОН), 3064, 3036, 2995, 2974, 2904, 2846, 2676, 1633 ($\text{C}=\text{N}$), 1604, 1583, 1513, 1448, 1387, 1377, 1359, 1345, 1313, 1300, 1284, 1245, 1225, 1168, 1148, 1091, 1079, 1041, 1021, 985, 835, 796, 645, 604, 511. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.20 д (3Н, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.47–1.59 м (6Н, 3CH_2), 1.59–1.74 м (6Н, 3CH_2), 1.92–2.00 м (3Н, 3CH), 2.85 к (1Н, CH_3CHN , J 6.6 Гц), 6.60 д (2Н_{Ar}, J 8.7 Гц), 7.47 д (2Н_{Ar}, J 8.7 Гц), 8.06 с (1Н, $\text{C}\equiv\text{N}$), 9.80 с (1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 15.35 (CH_3), 28.73 (3СН), 37.36 (3CH_2), 39.26 (3CH_2), 76.37 (CH_3CHN), 116.27 (2СН_{Ar}), 130.73 (2СН_{Ar}), 161.40 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 36.46, 125.84, 160.94 ($3\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 80.99; Н 9.03; N 4.81. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284.20 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}$. Вычислено, %: С 80.52; Н 8.89; N 4.94. M 283.42.

4-(1-(Адамантан-1-ил)этил)иминометил-2-метоксифенол (17). Выход 78 %, т. пл. 89–90 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3050, 2967, 2902, 2848, 2847, 1643 ($\text{C}=\text{N}$), 1594, 1515, 1453, 1432, 1387, 1360, 1345, 1287, 1238, 1208, 1153, 1127, 1113, 1077, 1025, 867, 825, 779, 728, 613. Найдено, %: С 76.89; Н 8.75; N 4.35. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 314.20 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 76.64; Н 8.68; N 4.47. M 313.44.

4-(1-(Адамантан-1-ил)этил)иминометил-2-этоксифенол (18). Выход 71 %, т. пл. 58–59 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3407 (ОН), 3050, 2975, 2903, 2849, 1643 ($\text{C}=\text{N}$), 1592, 1514, 1442, 1345, 1288, 1238, 1187, 1154, 1122, 1091, 1077, 1040, 826, 742, 616. Найдено, %: С 77.11; Н 9.03; N 4.21. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328.20 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 77.02; Н 8.93; N 4.28. M 327.47.

N-(1-(Адамантан-1-ил)этил)-1-(5-фенилизоксазол-3-ил)метанимин (33). Выход 70 %, т. пл. 87–88 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3150, 3063, 2968, 2904, 2847, 1651 ($\text{C}=\text{N}$), 1613, 1590, 1572, 1497, 1451, 1373, 1361, 1344, 1314, 1112, 1093, 1041, 1022, 948, 934, 916, 809, 794, 765, 689. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.05 д (3Н, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.41–1.49 м (3Н, 3CH_2), 1.52–1.60 м (6Н, 3CH_2), 1.61–1.68 м (3Н, 3CH_2), 1.89–1.95 м (3Н, 3CH), 2.93 к (1Н, CH_3CHN , J 6.5 Гц), 7.29 с (1Н_{isox}), 7.47–7.58 м (3Н_{Ar}), 7.93–7.97 м (2Н_{Ar}), 8.37 с (1Н, $\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 16.15 (CH_3), 28.55 (3СН), 37.37 (3CH_2), 38.97 (3CH_2), 75.80 (CH_3CHN), 98.41 (СН_{isox}), 126.38 (2СН_{Ar}), 129.84 (2СН_{Ar}), 131.25 (1СН_{Ar}), 150.40 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 35.94, 127.12, 163.12, 170.30 ($4\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 79.13; Н 7.91; N 8.31. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335.10 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 79.00; Н 7.84; N 8.38. M 334.46.

N-(1-(Адамантан-1-ил)этил)-1-(5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил)метанимин (34). Выход 75 %, т. пл. 107–108 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3150, 3029, 2922, 2904, 2846, 1652 ($\text{C}=\text{N}$), 1618, 1594, 1567, 1509, 1449, 1372, 1359, 1344, 1313, 1249, 1114, 1092, 1037, 1020, 948, 940, 880, 822, 804. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.04 д (3Н, CH_3 , J 6.4 Гц), 1.39–1.47 м (3Н, 3CH_2), 1.48–1.58 м (6Н, 3CH_2), 1.59–1.67 м (3Н, 3CH_2), 1.87–1.92 м (3Н, 3CH), 2.34 с (3Н, CH_3), 2.89 к (1Н, CH_3CHN , J 6.5 Гц), 7.18 с (1Н_{isox}), 7.30 д (2Н_{Ar}, J 7.9 Гц), 7.80 д (2Н_{Ar}, J 7.9 Гц), 8.33 с (1Н, $\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 16.13 (CH_3), 21.60 (CH_3), 28.56 (3СН), 37.37 (3CH_2), 38.96 (3СН₂),

75.79 (CH₃CHN), 97.71 (CH₃_{isox}), 126.31 (2CH_{Ar}), 130.36 (2CH_{Ar}), 150.39 (CH=N), 35.92, 124.47, 141.15, 163.05, 170.45 (5C_{четв}). Найдено, %: С 79.31; Н 8.15; N 7.95. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 349.20 (100) [M+H]⁺. C₂₃H₂₈N₂O. Вычислено, %: С 79.27; Н 8.10; N 8.04. M 348.49.

***N*-(1-(Адамантан-1-ил)этил)-1-(5-(4-нитрофенил)изоксазол-3-ил)метанимин (35)**. Выход 69 %, т. пл. 170–172 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3125, 2977, 2898, 2847, 1652 (C=N), 1605, 1579, 1521 (N–O), 1495, 1443, 1342 (N–O), 1313, 1248, 1111, 1090, 1038, 949, 931, 853, 810, 796, 753, 692. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д.: 1.08 д (3H, CH₃, J 6.6 Гц), 1.43–1.50 м (3H, 3CH₂), 1.54–1.62 м (6H, 3CH₂), 1.63–1.68 м (3H, 3CH₂), 1.89–1.98 м (3H, 3CH), 2.96 к (1H, CH₃CHN, J 6.5 Гц), 7.61 с (1H_{isox}), 8.22–8.27 м (2H_{Ar}), 8.32–8.36 м (2H_{Ar}), 8.41 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д.: 16.10 (CH₃), 28.49 (3CH), 37.33 (3CH₂), 38.92 (3CH₂), 75.65 (CH₃CHN), 101.43 (CH_{isox}), 124.96 (2CH_{Ar}), 127.65 (2CH_{Ar}), 150.10 (CH=N), 35.91, 132.51, 148.78, 163.35, 168.04 (5C_{четв}). Найдено, %: С 69.72; Н 6.75; N 10.89. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 380.10 (100) [M+H]⁺. C₂₂H₂₅N₃O₃. Вычислено, %: С 69.64; Н 6.64; N 11.07. M 379.46.

***N*-(1-(Адамантан-1-ил)этил)-1-(4-((5-фенилизоксазол-3-ил)метокси)фенил)метанимин (40)**. Выход 71 %, т. пл. 108–109 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3134 (CH_{изокс}), 3066, 3036, 2981, 2962, 2918, 2900, 2841, 2805, 1644 (C=N), 1607, 1581, 1509, 1450, 1301, 1242 (CH₂–O), 1171, 1057, 828, 763, 687. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.12 д (3H, CH₃, J 6.6 Гц), 1.50–1.61 м (6H, 3CH₂), 1.60–1.75 м (6H, 3CH₂), 1.92–2.02 м (3H, 3CH), 2.75 к (1H, CH₃CHN, J 6.5 Гц), 5.23 с (2H, CH₂–O), 6.64 с (1H, CH_{изокс}), 7.03 (2H_{Ar}, J 7.8 Гц), 7.39–7.50 м (3H_{Ar}), 7.72 д (2H_{Ar}, J 8.7 Гц), 7.75–7.80 м (2H_{Ar}), 8.13 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 16.01 (CH₃), 28.84 (3CH), 37.55 (3CH₂), 39.33 (3CH₂), 61.99 (CH₂–O), 74.12 (CH₃CHN), 98.92 (CH_{изокс}), 114.87 (2CH_{Ar}), 126.02 (2CH_{Ar}), 129.16 (2CH_{Ar}), 129.83 (2CH_{Ar}), 130.52 (1CH_{Ar}), 157.77 (CH=N), 35.21, 127.33, 130.76, 159.74, 161.37, 170.77 (6C_{четв}). Найдено, %: С 79.21; Н 7.41; N 6.25. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 441.2 (100) [M+H]⁺. C₂₉H₃₂N₂O₂. Вычислено, %: С 79.06; Н 7.32; N 6.36. M 440.59.

***N*-(1-(Адамантан-1-ил)этил)-1-(4-((5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил)метокси)фенил)метанимин (41)**. Выход 75 %, т. пл. 117–118 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3122 (CH_{изокс}), 2973, 2904, 2846, 1643 (C=N), 1605, 1581, 1510, 1474, 1451, 1342, 1251 (CH₂–O), 1169, 1048, 833, 821, 788. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.12 д (3H, CH₃, J 6.6 Гц), 1.47–1.60 м (6H, 3CH₂), 1.61–1.75 м (6H, 3CH₂), 1.92–2.02 м (3H, 3CH), 2.75 к (1H, CH₃CHN, J 6.5 Гц), 5.22 с (2H, CH₂–O), 6.59 с (1H, CH_{изокс}), 7.02 д (2H_{Ar}, J 8.7 Гц), 7.25 д (2H_{Ar}, J 8.3 Гц), 7.66 д (2H_{Ar}, J 8.1 Гц), 7.70 д (2H_{Ar}, J 8.7 Гц), 8.13 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 16.02 (CH₃), 21.65 (CH₃), 28.85 (3CH), 37.56 (3CH₂), 39.34 (3CH₂), 62.03 (CH₂–O), 76.12 (CH₃CHN), 98.31 (CH_{изокс}), 114.87 (2CH_{Ar}), 125.97 (2CH_{Ar}), 129.82 (2CH_{Ar}), 129.83 (2CH_{Ar}), 157.75 (CH=N), 36.22, 124.66, 130.75, 140.84, 159.78, 161.31, 170.97 (7C_{четв}). Найдено, %: С 79.38; Н 7.67; N 6.02. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 455.2 (100) [M+H]⁺. C₃₀H₃₄N₂O₂. Вычислено, %: С 79.26; Н 7.54; N 6.16. M 454.61.

***N*-(1-(Адамантан-1-ил)этил)-1-(4-((4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)метанимин (42)**. Выход 72 %, т. пл. 93–95 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2963, 2902, 2844, 2802, 1646 (C=N), 1591, 1512, 1467, 1421, 1378, 1274 (CH₂–O), 1232, 1163, 1138, 1103, 1021, 979, 963, 869, 800, 754. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.12 д (3H, CH₃, J 6.6 Гц), 1.49–1.60 м (6H, 3CH₂), 1.61–1.75 м (6H, 3CH₂), 1.90–2.02 м (3H, 3CH), 2.75 к (1H, CH₃CHN, J 6.5 Гц), 3.93 с (3H, OMe), 5.23 с (2H, CH₂–O), 6.99 д (1H_{Ar}, J 8.2 Гц), 7.15 дд (1H_{Ar}, J 8.2, 1.9 Гц), 7.43 д (1H_{Ar}, J 1.8 Гц), 8.09 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 16.02 (CH₃), 28.84 (3CH), 37.55 (3CH₂), 39.34 (3CH₂), 56.24 (OMe), 66.76 (CH₂–O), 76.13 (CH₃CHN), 110.44 (1CH_{Ar}), 114.21 (1CH_{Ar}), 122.19 (1CH_{Ar}), 157.94 (CH=N), 36.23, 123.25, 131.63, 148.65, 149.46, 150.25, 162.07 (7C_{четв}). Найдено, %: С 60.25; Н 5.97; Cl 14.69; N 5.75; S 6.61. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 480.1 (100) [M+H]⁺. C₂₄H₂₈Cl₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 60.12; Н 5.89; Cl 14.79; N 5.84; S 6.69. M 479.46.

Амины (9–12, 19–24, 36–38, 43, 44). Общая методика. К суспензии 0,17 г (4,5 ммоль) NaBH₄ в 50 мл безводного бензола при перемешивании добавляли порциями 0,81 г (13,5 ммоль) ледяной уксусной кислоты, затем 1,5 ммоль азометина. Смесь перемешивали 4 ч, затем приливали 100 мл воды и перемешивали час, небольшими порциями при перемешивании добавляли 3,8 г (45 ммоль) гидрокарбоната натрия, перемешивали час. Органический слой промывали водой, сушили сульфатом натрия, бензол удаляли на роторном испарителе, остаток перекристаллизовывали из смеси бензол : гексан.

3-(1-(Адамантан-1-ил)этил)аминометилфенил адамантан-1-карбоксилат (9). Выход 85 %, т. пл. 95–97 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3460 (N–H), 3323 (N–H), 3071, 2906, 2848, 2678, 2657, 1742 (C=O), 1609, 1589, 1488, 1450, 1379, 1344, 1323, 1212, 1182, 1161, 1138, 1100, 1059, 1001, 939, 911, 878, 800, 765, 689, 678. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.98 д (3H, CH_3CHNH , J 6.5 Гц), 1.45–1.51 м (3H, 3CH_2), 1.59–1.67 м (6H, 3CH_2), 1.68–1.74 м (3H, 3CH_2), 1.75–1.82 м (6H, 3CH_2), 1.94–2.00 м (3H, 3CH), 2.03–2.07 м (9H, $3\text{CH}_2+3\text{CH}$), 2.10 к (1H, CH_3CHNH , J 6.5 Гц), 3.64 д (1H, CH_2NH , J 13.5 Гц), 3.91 д (1H, CH_2NH , J 13.5 Гц), 6.89–6.94 м (1H_{Ar}), 7.01–7.04 м (1H_{Ar}), 7.18–7.22 м (1H_{Ar}), 7.30 т (1H_{Ar} , J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.47 (CH_3CHNH), 28.11 (3CH), 28.78 (3CH), 36.65 (3CH_2), 37.55 (3CH_2), 38.85 (3CH_2), 38.94 (3CH_2), 52.49 (CH_2NH), 61.66 (CH_3CHNH), 119.99 (1CH_{Ar}), 121.38 (1CH_{Ar}), 1225.45 (1CH_{Ar}), 129.20 (1CH_{Ar}), 36.40, 41.17, 143.25, 151.27 ($4\text{C}_{\text{четв}}$), 176.40 (C=O). Найдено, %: С 80.58; Н 9.36; N 3.05. $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 80.49; Н 9.23; N 3.13. M 447.66.

5-(1-(Адамантан-1-ил)этил)аминометил-2-метоксифенил адамантан-1-карбоксилат (10). Выход 75 %, т. пл. 138–140 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3462 (N–H), 3381 (N–H), 3058, 2905, 2848, 2679, 2658, 1751 (C=O), 1618, 1513, 1452, 1364, 1343, 1324, 1264, 1227, 1209, 1179, 1154, 1117, 1055, 1025, 980, 941, 901, 831, 815, 756, 731. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.96 д (3H, CH_3CHNH , J 6.5 Гц), 1.43–1.50 м (3H, 3CH_2), 1.56–1.66 м (6H, 3CH_2), 1.66–1.72 м (3H, 3CH_2), 1.75–1.79 м (6H, 3CH_2), 1.93–1.99 м (3H, 3CH), 2.06–2.09 м (9H, $3\text{CH}_2+3\text{CH}$), 2.09–2.11 м (1H, CH_3CHNH), 3.56 д (1H, CH_2NH , J 13.2 Гц), 3.79 с (3H, OCH_3), 3.79–3.81 м (1H, NH), 3.83 д (1H, CH_2NH , J 13.2 Гц), 6.88 д (1H_{Ar} , J 8.4 Гц), 6.97 д (1H_{Ar} , J 2.1 Гц), 7.13 дд (1H_{Ar} , J 8.3, 2.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.50 (CH_3CHNH), 28.18 (3CH), 28.80 (3CH), 36.57 (3CH_2), 37.57 (3CH_2), 38.87 (3CH_2), 39.03 (3CH_2), 52.13 (CH_2NH), 56.27 (OCH_3), 61.63 (CH_3CHNH), 112.43 (1CH_{Ar}), 122.84 (1CH_{Ar}), 126.21 (1CH_{Ar}), 36.38, 41.23, 134.22, 140.18, 150.12 ($5\text{C}_{\text{четв}}$), 176.01 (C=O). Найдено, %: С 78.58; Н 9.12; N 2.85. $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 77.95; Н 9.07; N 2.93. M 477.69.

4-(1-(Адамантан-1-ил)этил)аминометилфенил адамантан-1-карбоксилат (11). Выход 79 %, т. пл. 51–53 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3473 (N–H), 3417 (N–H), 3041, 2920, 2850, 2677, 2656, 1747 (C=O), 1605, 1593, 1506, 1452, 1417, 1375, 1344, 1324, 1267, 1226, 1191, 1163, 1101, 1053, 1016, 978, 937, 903, 856, 815, 732, 677. Найдено, %: С 80.55; Н 9.31; N 3.01. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 448.30 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 80.49; Н 9.23; N 3.13. M 447.66.

4-(1-(Адамантан-1-ил)этил)аминометил-2-метоксифенил адамантан-1-карбоксилат (12). Выход 78 %, т. пл. 45–47 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3483 (N–H), 3358 (N–H), 3058, 2905, 2848, 2683, 2658, 1752 (C=O), 1605, 1509, 1467, 1452, 1417, 1377, 1344, 1324, 1278, 1218, 1197, 1180, 1152, 1119, 1052, 1043, 978, 936, 899, 844, 815, 783, 730, 675. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.97 д (3H, CH_3CHNH , J 6.5 Гц), 1.41–1.51 м (3H, 3CH_2), 1.58–1.66 м (6H, 3CH_2), 1.66–1.73 м (3H, 3CH_2), 1.73–1.81 м (6H, 3CH_2), 1.93–1.98 м (3H, 3CH), 2.05–2.09 м (9H, $3\text{CH}_2+3\text{CH}$), 2.09–2.11 м (1H, CH_3CHNH), 3.62 д (1H, CH_2NH , J 13.5 Гц), 3.80 с (3H, OCH_3), 3.89 д (1H, CH_2NH , J 13.5 Гц), 6.87 дд (1H_{Ar} , J 8.0, 1.5 Гц), 6.90 д (1H_{Ar} , J 8.0 Гц), 6.99 д (1H_{Ar} , J 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.36 (CH_3CHNH), 28.17 (3CH), 28.80 (3CH), 36.71 (3CH_2), 37.57 (3CH_2), 38.92 (3CH_2), 39.02 (3CH_2), 52.45 (CH_2NH), 56.13 (OCH_3), 61.34 (CH_3CHNH), 112.58 (1CH_{Ar}), 120.39 (1CH_{Ar}), 122.46 (1CH_{Ar}), 36.39, 41.21, 139.02, 140.17, 151.11 ($5\text{C}_{\text{четв}}$), 176.09 (C=O). Найдено, %: С 78.58; Н 9.12; N 2.85. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 478.50 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100), 977.8 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (9.0). $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 77.95; Н 9.07; N 2.93. M 477.69.

2-(1-(Адамантан-1-ил)этил)аминометилфенол (19). Выход 75 %, т. пл. 66–67 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3423, 3268 (N–H, OH), 3060, 2973, 2901, 2847, 1610, 1592, 1510, 1470, 1451, 1380, 1362, 1344, 1264, 1247, 1185, 1160, 1087, 1034, 976, 963, 926, 871, 832, 748, 718, 450. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.09 д (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.44–1.56 м (3H, 3CH_2), 1.57–1.68 м (6H, 3CH_2), 1.68–1.77 м (3H, 3CH_2), 1.95–2.06 м (3H, 3CH), 2.65 к (1H, CHNH , J 6.5 Гц), 3.80 д (1H, CH_2NH , J 13.6 Гц), 4.07 д (1H, CH_2NH , J 13.6 Гц), 6.78 т (1H_{Ar} , J 7.4 Гц), 6.84 д (1H_{Ar} , J 8.0 Гц), 7.00 д (1H_{Ar} , J 7.3 Гц), 7.17 т (1H_{Ar} , J 7.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 12.81 (CH_3), 28.59 (3CH), 37.30 (3CH_2), 38.77 (3CH_2), 51.56 (CH_2NH), 62.33 (CHNH), 116.48 (1CH_{Ar}), 119.03 (1CH_{Ar}), 128.22 (1CH_{Ar}), 128.86 (1CH_{Ar}), 36.13, 123.48, 158.57 ($3\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 80.11; Н 9.61; N 4.85. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 286.20 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}$. Вычислено, %: С 79.95; Н 9.54; N 4.91. M 285.43.

2-(1-(Адамантан-1-іл)этил)аминометил-6-метоксифенол (20). Выход 76 %, т. пл. 67–68 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3417, 3288(N–H, OH); 3052, 2901, 2847, 1589, 1480, 1467, 1450, 1381, 1344, 1257, 1236, 1187, 1154, 1077, 1050, 978, 833, 759, 726, 699. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д.: 0.94 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.41–1.49 м (3H, 3CH_2), 1.52–1.62 м (6H, 3CH_2), 1.62–1.71 м (3H, 3CH_2), 1.90–1.98 м (3H, 3CH), 2.08 к (1H, CHNH , J 6.5 Гц), 3.68 д (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2$, J 13.6 Гц), 3.72 с (OCH_3), 3.91 д (1H, CH_2NH , J 13.6 Гц), 6.59–6.69 м (2H_{Ar}), 6.78 дд (1H_{Ar} , J 7.0, 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д.: 12.81 (CH_3), 28.56 (3CH), 37.41 (3CH_2), 38.75 (3CH_2), 50.54 (CH_2NH), 56.19 (OCH_3), 61.95 (CHNH), 111.81 (1CH_{Ar}), 118.45 (1CH_{Ar}), 121.17 (1CH_{Ar}), 36.24, 125.35, 147.89, 148.19 ($4\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 76.24; Н 9.35; N 4.34. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316.20 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 76.15; Н 9.27; N 4.44. M 315.46.

3-(1-(Адамантан-1-іл)этил)аминометилфенол (21). Выход 78 %, т. пл. 119–120 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3435, 3318 (N–H, OH); 3046, 2981, 2921, 2899, 2848, 1613, 1582, 1487, 1460, 1448, 1378, 1367, 1321, 1285, 1268, 1248, 1156, 1098, 988, 977, 867, 852, 775, 764, 690. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д.: 0.87 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.35–1.45 м (3H, 3CH_2), 1.51–1.60 м (6H, 3CH_2), 1.60–1.69 м (3H, 3CH_2), 1.86–1.93 м (3H, 3CH), 1.96 к (1H, CHNH , J 6.5 Гц), 3.47 д (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2$, J 13.6 Гц), 3.72 д (1H, CH_2NH , J 13.6 Гц), 6.58 дд (1H_{Ar} , J 7.9, 1.3 Гц), 6.68–6.78 м (2H_{Ar}), 7.05 т (1H_{Ar} , J 7.7 Гц), 9.27 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д.: 13.55 (CH_3), 28.68 (3CH), 37.62 (3CH_2), 38.89 (3CH_2), 52.38 (CH_2NH), 61.13 (CHNH), 114.03 (1CH_{Ar}), 115.57 (1CH_{Ar}), 119.31 (1CH_{Ar}), 129.54 (1CH_{Ar}), 36.54, 143.66, 157.81 ($3\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 80.15; Н 9.59; N 4.83. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 286.20 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}$. Вычислено, %: С 79.95; Н 9.54; N 4.91. M 285.43.

4-(1-(Адамантан-1-іл)этил)аминометилфенол (22). Выход 80 %, т. пл. 89–90 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3374, 3292 (N–H, OH); 2902, 2847, 1613, 1594, 1515, 1449, 1380, 1364, 1250, 1168, 1090, 1043, 890, 828, 812, 750, 566. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д.: 0.88 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.33–1.45 м (3H, 3CH_2), 1.51–1.60 м (6H, 3CH_2), 1.60–1.70 м (3H, 3CH_2), 1.85–1.91 м (3H, 3CH), 1.94 к (1H, CHNH , J 6.5 Гц), 3.43 д (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2$, J 13.6 Гц), 3.70 д (1H, CH_2NH , J 13.6 Гц), 6.62–6.70 м (2H_{Ar} , J 8.5 Гц), 7.09 д (2H_{Ar} , J 8.4 Гц), 9.17 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д.: 13.50 (CH_3), 28.62 (3CH), 37.56 (3CH_2), 38.83 (3CH_2), 51.91 (CH_2NH), 60.84 (CHNH), 115.35 (2CH_{Ar}), 129.69 (2CH_{Ar}), 36.43, 132.19, 156.49 ($3\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 80.10; Н 9.60; N 4.88. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 286.20 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}$. Вычислено, %: С 79.95; Н 9.54; N 4.91. M 285.43.

4-(1-(Адамантан-1-іл)этил)аминометил-2-метоксифенол (23). Выход 79 %, т. пл. 104–105 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3400, 3337 (N–H, OH), 2974, 2916, 2849, 1592, 1517, 1466, 1443, 1378, 1278, 1260, 1235, 1210, 1158, 1124, 1097, 1037, 846, 812, 796, 741. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д.: 0.87 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.36–1.42 м (3H, 3CH_2), 1.54–1.61 м (6H, 3CH_2), 1.61–1.67 м (3H, 3CH_2), 1.87–1.92 м (3H, 3CH), 1.93 к (1H, CHNH , J 6.5 Гц), 3.45 д (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2$, J 13.6 Гц), 3.72 д (1H, CH_2NH , J 13.6 Гц), 3.73 с (OCH_3), 6.65–6.69 м (2H_{Ar}), 6.89–6.91 м (1H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-*d*6), δ , м.д.: 13.50 (CH_3), 28.66 (3CH), 37.60 (3CH_2), 38.91 (3CH_2), 52.03 (CH_2NH), 56.11 (OCH_3), 60.67 (CHNH), 112.86 (1CH_{Ar}), 115.58 (1CH_{Ar}), 120.97 (1CH_{Ar}), 36.48, 133.02, 145.66, 147.93 ($4\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 76.21; Н 9.31; N 4.38. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316.20 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 76.15; Н 9.27; N 4.44. M 315.46.

4-(1-(Адамантан-1-іл)этил)аминометил-2-этоксифенол (24). Выход 71 %, т. пл. 68–69 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3550, 3340 (N–H, OH), 3059, 2975, 2902, 2848, 1605, 1597, 1518, 1448, 1379, 1363, 1275, 1254, 1236, 1218, 1164, 1124, 1094, 1048, 963, 812, 750, 631. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.98 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.43 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 1.44–1.50 м (3H, 3CH_2), 1.58–1.66 м (6H, 3CH_2), 1.66–1.74 м (3H, 3CH_2), 1.92–2.00 м (3H, 3CH), 2.09 к (1H, CHNH , J 6.5 Гц), 3.54 д (1H, $\text{NH}-\text{CH}_2$, J 13.0 Гц), 3.83 д (1H, CH_2NH , J 13.0 Гц), 4.06–4.14 м (2H, OCH_2CH_3), 6.77 дд (1H_{Ar} , J 8.0, 1.8 Гц), 6.84 д (1H_{Ar} , J 8.0 Гц), 6.86 д (1H_{Ar} , J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.37 (CH_3), 15.11 (OCH_2CH_3), 28.77 (3CH), 37.54 (3CH_2), 38.88 (3CH_2), 52.63 (CH_2NH), 61.41 (CHNH), 64.51 (OCH_2CH_3), 112.06 (1CH_{Ar}), 114.25 (1CH_{Ar}), 121.02 (1CH_{Ar}), 36.29, 133.19, 144.80, 145.91 ($4\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 76.65; Н 9.55; N 4.21. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330.30 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 76.55; Н 9.48; N 4.25. M 329.48.

1-(Адамантан-1-ил)-*N*-((5-фенилизоксазол-3-ил)метил)этан-1-амин (36). Выход 68 %, масло. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3345 (N–H), 3063, 2902, 2847, 1615, 1592, 1574, 1451, 1423, 1377, 1155, 1100, 765, 690. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.00 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.44–1.51 м (3H, 3CH_2), 1.57–1.66 м (6H, 3CH_2), 1.67–1.73 м (3H, 3CH_2), 1.93–2.00 м (3H, 3CH), 2.13 к (1H, CH_3CHNH , J 6.5 Гц), 3.80 д (1H, CH_2NH , J 14.3 Гц), 3.98 д (1H, CH_2NH , J 14.3 Гц), 6.54 с (1H_{isox}), 7.39–7.49 м (3H_{Ar}), 7.75–7.80 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.37 (CH_3), 28.70 (3CH), 37.47 (3CH_2), 38.76 (3CH_2), 43.82 (CH_2NH), 61.70 (CH_3CHNH), 99.28 (CH_{isox}), 125.95 (2CH_{Ar}), 129.08 (2CH_{Ar}), 130.17 (1CH_{Ar}), 36.30, 127.80, 164.47, 169.79 ($4\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 78.65; Н 8.47; N 8.09. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337.30 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 78.53; Н 8.39; N 8.33. M 336.48.

1-(Адамантан-1-ил)-*N*-((5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил)метил)этан-1-амин (37). Выход 69 %, масло. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3346 (N–H), 3138, 3033, 2904, 2846, 1619, 1598, 1514, 1465, 1451, 1432, 1377, 1344, 1315, 1184, 1154, 1113, 1103, 1045, 948, 822, 799, 505. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.00 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.44–1.51 м (3H, 3CH_2), 1.59–1.65 м (6H, 3CH_2), 1.66–1.73 м (3H, 3CH_2), 1.94–1.99 м (3H, 3CH), 2.13 к (1H, CH_3CHNH , J 6.5 Гц), 2.39 с (3H, CH_3), 3.79 д (1H, CH_2NH , J 14.3 Гц), 3.97 д (1H, CH_2NH , J 14.3 Гц), 6.48 с (1H_{isox}), 7.25 д (2H_{Ar} , J 8.1 Гц), 7.66 д (2H_{Ar} , J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.37 (CH_3), 21.62 (CH_3), 28.71 (3CH), 37.47 (3CH_2), 38.76 (3CH_2), 43.85 (CH_2NH), 61.71 (CH_3CHNH), 98.67 (CH_{isox}), 125.90 (2CH_{Ar}), 129.76 (2CH_{Ar}), 36.30, 125.11, 140.42, 164.39, 169.98 ($5\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 78.96; Н 8.75; N 7.82. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 351.30 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 78.82; Н 8.63; N 7.99. M 350.51.

1-(Адамантан-1-ил)-*N*-((5-(4-нитрофенил)изоксазол-3-ил)метил)этан-1-амин (38). Выход 75 %, т. пл. 85–87 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3380, 3267 (N–H); 3129, 2903, 2846, 1605, 1582, 1519 (N–O), 1449, 1425, 1348 (N–O), 1313, 1157, 1106, 1047, 1010, 947, 853, 813, 754, 692. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.89 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.34–1.42 м (3H, 3CH_2), 1.51–1.58 м (6H, 3CH_2), 1.58–1.65 м (3H, 3CH_2), 1.85–1.91 м (3H, 3CH), 1.95 к (1H, CH_3CHNH , J 6.5 Гц), 3.70 д (1H, CH_2NH , J 14.5 Гц), 3.87 д (1H, CH_2NH , J 14.5 Гц), 7.24 с (1H_{isox}), 8.08–8.12 м (2H_{Ar}), 8.30–8.36 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 13.37 (CH_3), 28.55 (3CH), 37.44 (3CH_2), 38.65 (3CH_2), 43.36 (CH_2NH), 61.22 (CH_3CHNH), 103.59 (CH_{isox}), 125.01 (2CH_{Ar}), 127.25 (2CH_{Ar}), 36.37, 133.07, 148.47, 165.66, 166.78 ($5\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 69.38; Н 7.25; N 10.82. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.27; Н 7.13; N 11.02. M 381.48.

1-(Адамантан-1-ил)-*N*-((5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил)метокси)бензил)этан-1-амин (43). Выход 95 %, т. пл. 89–90 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3422 (N–H), 3139 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 3059, 3033, 2903, 2845, 1617, 1600, 1586, 1507, 1466, 1449, 1365, 1299, 1232 ($\text{CH}_2\text{–O}$), 1168, 1120, 1044, 1023, 947, 857, 810, 782, 504. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.97 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.40–1.50 м (3H, 3CH_2), 1.55–1.65 м (6H, 3CH_2), 1.66–1.74 м (3H, 3CH_2), 1.90–1.99 м (3H, 3CH), 2.09 к (1H, CH_3CHN , J 6.5 Гц), 2.40 с (3H, CH_3), 3.58 д (1H, CH_2 , J 13.1 Гц), 3.86 д (1H, CH_2 , J 13.1 Гц), 5.18 с (2H, $\text{CH}_2\text{–O}$), 6.59 с ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 6.96 д (2H_{Ar} , J 8.6 Гц), 7.22–7.30 м (4H_{Ar}), 7.66 д (2H_{Ar} , J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.42 (CH_3), 21.65 (CH_3), 28.76 (3CH), 37.53 (3CH_2), 38.85 (3CH_2), 52.14 ($\text{CH}_2\text{–NH}$), 61.50 (CH_3CHNH), 62.07 ($\text{CH}_2\text{–O}$), 98.39 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 114.70 (2CH_{Ar}), 125.96 (2CH_{Ar}), 129.60 (2CH_{Ar}), 129.82 (2CH_{Ar}), 36.32, 124.73, 134.56, 140.75, 157.13, 161.67, 170.81 ($7\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 79.12; Н 8.06; N 6.01. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 457.20 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 78.91; Н 7.95; N 6.13. M 456.63.

1-(Адамантан-1-ил)-*N*-((4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)этан-1-амин (44). Выход 97 %, масло. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3342 (N–H), 2902, 2846, 1604, 1593, 1511, 1463, 1450, 1416, 1376, 1267 ($\text{CH}_2\text{–O}$), 1220, 1155, 1140, 1103, 1034, 973, 810. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.97 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.43–1.50 м (3H, 3CH_2), 1.58–1.62 м (6H, 3CH_2), 1.63–1.72 м (3H, 3CH_2), 1.91–2.01 м (3H, 3CH), 2.08 к (1H, CH_3CHN , J 6.5 Гц), 3.58 д (1H, CH_2), 3.86 д (1H, CH_2), 3.87 с (3H, OMe), 5.18 с (2H, $\text{CH}_2\text{–O}$), 6.81 дд (1H_{Ar} , J 8.1, 1.8 Гц), 6.92 д (1H_{Ar} , J 8.1 Гц), 6.94 д (1H_{Ar} , J 1.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 13.41 (CH_3), 28.78 (3CH), 37.56 (3CH_2), 38.91 (3CH_2), 52.44 ($\text{CH}_2\text{–NH}$), 56.14 (OMe), 61.44 (CH_3CHNH), 67.22 ($\text{CH}_2\text{–O}$), 112.48 (1CH_{Ar}), 115.27 (1CH_{Ar}), 120.28 (1CH_{Ar}), 36.37, 123.30, 136.14, 146.44, 148.44, 150.13, 162.60 ($7\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 60.11; Н 6.32; Cl 14.65; N 5.73; S 6.59. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 482.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 59.87; Н 6.28; Cl 14.73; N 5.82; S 6.66. M 481.48.

Сложные эфиры и амиды (25–27, 39, 45). Раствор 1,00 ммоль соединения **21**, **22**, **24**, **44**, 2,00 ммоль триэтиламина в 50 мл хлористого метилена при перемешивании добавляли 2,00 ммоль хлорангидрида 4,5-дихлоризотиазол-3- или 5-(4-толил)изоксазол-3-карбоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивали 1 ч и оставляли на 15 ч при комнатной температуре, затем промывали водой и 5 %-ным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали, растворитель упаривали, продукт очищали низкотемпературной перекристаллизацией из смеси эфира с гексаном. Для синтеза амида **37** в реакцию брали 1,00 ммоль соединения **1**, 1,00 ммоль триэтиламина и 1,00 ммоль хлорангидрида 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты.

3-((N-(1-(Адамантан-1-ил)этил)-5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксамидо)метил)фенил 5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксилат (25). Выход 74 %, т. пл. 163–165 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3142, 3125, 2992, 2900, 2846, 1750 (C=O), 1627 (C=O), 1613, 1593, 1509, 1475, 1440, 1412, 1390, 1330, 1225, 1201, 1143, 1103, 991, 959, 948, 806, 767, 749, 678, 501. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.22, 1.31 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц); 1.51–1.59 м (3H, 3CH_2); 1.60–1.68 м (3H, 3CH_2); 1.68–1.77 м (6H, 3CH_2); 1.95–2.07 м (3H, 3CH); 2.36, 2.40 с (3H, CH_3); 2.42, 2.43 (3H, CH_3); 4.43, 4.58 д (1H, CH_2N , J 17.0 Гц); 4.58, 4.87 к (1H, CH_3CHN , J 7.2 Гц); 5.19, 5.38 д (1H, CH_2NH , J 17.0 Гц); 6.41, 6.78 с (1H_{isox}), 6.95, 6.98 с (1H_{isox}); 6.96–7.05, 7.12–7.16 м (2H_{Ar}); 7.19–7.41 м (6H_{Ar}), 7.53, 7.70 д (2H_{Ar} , J 8.1 Гц); 7.71–7.74 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 11.62, 13.15 (CH_3CHN); 21.62, 21.66 (CH_3); 21.69 (CH_3); 28.89, 28.67 (3CH); 36.87, 37.08 (3CH_2), 39.53, 39.78 (3CH_2); 47.90, 49.37 (CH_2N); 57.90, 63.01 (CH_3CHN); 99.81, 100.52 (CH_{isox}); 99.82, 99.84 (CH_{isox}); 119.60, 119.88 (1CH_{Ar}); 119.91, 119.95 (1CH_{Ar}); 124.79, 124.96 (1CH_{Ar}); 126.01, 126.04 (2CH_{Ar}); 126.08 (2CH_{Ar}); 129.73, 129.90 (2CH_{Ar}); 129.78 (1CH_{Ar}); 130.01, 130.04 (2CH_{Ar}); 38.46, 38.68; 123.93, 124.00; 124.30; 140.46, 140.74; 141.09, 141.52; 141.62, 146.68; 150.37, 150.46; 156.45, 156.63; 158.56; 160.08, 160.51; 162.97, 163.77; 169.89, 170.56; 172.43, 172.53 ($13\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 75.21; Н 6.45; N 6.32. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 656.30 (71.5) $[M+H]^+$. $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 75.09; Н 6.30; N 6.41. M 655.80.

4-((N-(1-(Адамантан-1-ил)этил)-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксамидо)метил)фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (26). Выход 74 %, т. пл. 135–136 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2979, 2918, 2900, 2850, 1743 (C=O), 1647 (C=O), 1505, 1471, 1453, 1352, 1321, 1275, 1211, 1184, 1172, 1070, 964, 830, 745, 683, 509. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.22, 1.28 д (3H, CH_3 , J 7.2 Гц); 1.41–1.50 м (3H, 3CH_2); 1.50–1.64 м (3H, 3CH_2); 1.65–1.74 м (6H, 3CH_2); 1.89–2.20 м (3H, 3CH); 3.53, 4.63 к (1H, CH_3CHN , J 7.0 Гц); 4.47, 4.57 д (1H, CH_2N , J 16.6 Гц); 4.74, 4.98 д (1H, CH_2NH , J 16.6 Гц); 7.09, 7.13 д (2H_{Ar} , J 8.6 Гц); 7.27, 7.45 д (2H_{Ar} , J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 11.83, 13.31 (CH_3CHN); 28.47 (3CH); 36.76, 37.05 (3CH_2), 39.36, 39.51 (3CH_2); 47.15, 49.01 (CH_2N), 57.56, 63.91 (CH_3CHN), 121.83, 121.97 (2CH_{Ar}); 127.91, 128.42 (2CH_{Ar}); 37.74, 38.50; 122.15, 122.46; 125.71; 137.10, 137.44; 148.38, 148.95; 149.13, 149.73; 151.17, 151.21; 153.15, 153.24; 157.38, 157.62; 160.98; 163.76, 163.79 ($11\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 50.39; Н 3.98; Cl 21.84; N 6.41; S 9.85. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 646.00 (100) $[M]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 50.24; Н 3.90; Cl 21.97; N 6.51; S 9.93. M 645.44.

4-((N-(1-(Адамантан-1-ил)этил)-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксамидо)метил)-2-этокси-фенил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (27). Выход 78 %, т. пл. 69–70 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2979, 2903, 2848, 1756 (C=O), 1646 (C=O), 1606, 1508, 1474, 1449, 1430, 1353, 1321, 1274, 1188, 1120, 1070, 1039, 961, 834, 673, 516. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.23, 1.26 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц); 1.31 тд (OCH_2CH_3 , J 7.0, 0.7 Гц); 1.48–1.53 м (3H, 3CH_2); 1.55–1.68 м (3H, 3CH_2); 1.69–1.79 м (6H, 3CH_2); 1.95–2.06 м (3H, 3CH); 3.61, 4.81 к (1H, CH_3CHN , J 7.0 Гц); 3.96–4.11 м (2H, OCH_2CH_3); 4.35, 5.16 д (1H, CH_2N , J 15.6 Гц); 4.48, 4.87 д (1H, CH_2NH , J 16.6 Гц); 6.59, 6.93 дд (1H_{Ar} , J 8.1, 1.5 Гц); 6.66, 7.09 д (1H_{Ar} , J 1.4 Гц); 6.98, 7.11 д (1H_{Ar} , J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 11.88, 13.29 (CH_3CHN); 14.84 (OCH_2CH_3); 28.58, 28.65 (3CH); 36.84, 37.10 (3CH_2), 39.52, 39.94 (3CH_2); 47.57, 49.50 (CH_2N), 57.74, 64.17 (CH_3CHN), 64.61 (OCH_2CH_3); 111.33, 112.68 (1CH_{Ar}); 118.27, 119.08 (1CH_{Ar}); 122.31, 122.53 (1CH_{Ar}); 37.96, 38.64; 122.98, 123.27; 122.85; 137.82, 138.24; 138.29, 138.40; 148.51, 149.35; 150.29, 150.36; 150.84, 150.96; 153.77, 153.99; 156.82, 157.07; 160.83, 161.09; 164.24, 164.32 ($12\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 50.39; Н 3.98; Cl 21.84; N 6.41; S 9.85. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 712.00 (100) $[M+Na]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 50.52; Н 4.24; Cl 20.57; N 6.09; S 9.30. M 689.49.

***N*-(1-(Адамантан-1-ил)этил)-4,5-дихлор-*N*-((5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил)метил)изотиазол-3-карбоксамид (39).** Выход 71 %, т. пл. 145–147 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3146, 3033, 2985, 2905, 2852, 1636 (C=O), 1617, 1597, 1512, 1467, 1448, 1430, 1382, 1346, 1311, 1273, 1260, 1181, 1162, 1109, 936, 819, 803, 770, 671. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.25, 1.29 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц); 1.46–1.53 м (3H, 3CH_2); 1.53–1.60 м (3H, 3CH_2); 1.61–1.80 м (6H, 3CH_2); 1.91–2.09 м (3H, 3CH); 2.37, 2.38 с (3H, CH_3); 3.56, 4.76 к (1H, CH_3CHN , J 7.0 Гц); 4.51, 4.55 д (1H, CH_2N , J 17.0 Гц); 5.00, 5.09 д (1H, CH_2NH , J 15.0 Гц); 6.31, 6.67 с (1H_{isox}); 7.22, 7.25 д (2H_{Ar} , J 8.0 Гц); 7.56, 7.63 д (2H_{Ar} , J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 11.89, 13.09 (CH_3CHN); 21.60, 21.63 (CH_3); 28.51, 28.60 (3CH); 36.80, 37.06 (3CH_2), 39.77, 40.00 (3CH_2); 39.40, 42.09 (CH_2N), 57.87, 64.33 (CH_3CHN), 97.65, 99.90 (CH_{isox}); 125.87 (2CH_{Ar}); 129.72, 129.84 (2CH_{Ar}); 37.65, 38.46; 123.06, 123.13; 124.43, 124.93; 140.47, 140.92; 148.92, 149.41; 160.34, 160.70; 162.14, 162.55; 163.97, 164.33; 170.29, 170.80 ($9\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 61.25; Н 5.63; Cl 13.29; N 7.84; S 5.93. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 530.10 (58.5) $[M]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 61.13; Н 5.51; Cl 13.37; N 7.92; S 6.04. M 530.51.

***N*-(1-(Адамантан-1-ил)этил)-4,5-дихлор-*N*-(4-((4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)изотиазол-3-карбоксамид (45).** Выход 76 %, т. пл. 139–140 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3067, 2902, 2847, 1645 (C=O), 1606, 1593, 1511, 1449, 1417, 1377, 1353, 1317, 1262, 1220, 1177, 1140, 1031, 971, 945, 808, 733, 710, 672. Найдено, %: С 50.98; Н 4.58; Cl 21.31; N 6.24; S 9.57. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 661.00 (100) $[M]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 50.84; Н 4.42; Cl 21.44; N 6.35; S 9.69. M 661.48.

Амиды (48, 49). Общая методика. К раствору 2 ммоль 5-(5-арилизоксазол-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин 46, 47 в 10 мл сухого пиридина при комнатной температуре прибавляли 0,40 г (2 ммоль) хлорангидрида адамантан-1-карбоновой кислоты и перемешивали реакционную смесь при кипении 6 ч, выливали в 150 мл водного раствора хлорида натрия, подкисляли соляной кислотой до $\sim\text{pH}$ 5. Отфильтровывали осадок, промывали теплой водой и сушили в вакууме над P_2O_5 . Вещество перекристаллизовывали из этанола.

***N*-(5-(5-Фенилизоксазол-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)адамантан-1-карбоксамид (48).** Выход 51 %, т. пл. 258–260 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3138, 2998, 2911, 2850, 1674 (C=O), 1619, 1595, 1568, 1533, 1500, 1438, 1326, 1291, 1255, 1223, 1180, 1105, 1063, 948, 934, 921, 836, 822, 797, 724, 678, 507. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.66–1.74 м (6H, 3CH_2), 1.92–1.99 м (6H, 3CH_2), 2.00–2.06 м (3H, 3CH), 7.52–7.61 м (3H_{Ar}), 7.73 с (1H_{isox}), 7.95–8.01 м (2H_{Ar}), 12.58 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 27.97 (3CH), 36.28 (3CH_2), 37.96 (3CH_2), 99.04 (CH_{isox}), 126.47 (2CH_{Ar}), 129.92 (2CH_{Ar}), 131.59 (2CH_{Ar}), 41.38, 126.75, 151.62, 157.44, 161.01, 171.17, 177.04 ($7\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 65.15; Н 5.52; N 13.69; S 7.79. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 65.00; Н 5.46; N 13.78; S 7.89. M 406.50.

***N*-(5-(5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)адамантан-1-карбоксамид (49).** Выход 48 %, т. пл. 300–301 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3150, 3002, 2914, 2852, 1683 (C=O), 1614, 1592, 1575, 1507, 1450, 1437, 1289, 1255, 1217, 1178, 1103, 1062, 949, 934, 836, 799, 763, 685, 678. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.67–1.74 м (6H, 3CH_2), 1.95–1.99 м (6H, 3CH_2), 2.00–2.05 м (3H, 3CH), 2.39 с (3H, CH_3), 7.38 д (2H_{Ar} , J 8.0 Гц), 7.65 с (1H_{isox}), 7.87 д (2H_{Ar} , J 8.1 Гц), 12.58 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 21.64 (CH_3), 27.97 (3CH), 36.28 (3CH_2), 37.96 (3CH_2), 98.38 (CH_{isox}), 126.42 (2CH_{Ar}), 130.46 (2CH_{Ar}), 41.38, 124.09, 141.62, 151.69, 157.37, 160.97, 171.34, 177.04 ($8\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 65.78; Н 5.81; N 13.11; S 7.55. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 65.69; Н 5.75; N 13.32; S 7.62. M 420.53.

Заключение. На основе адамантан-1-карбоновой кислоты и гидрохлорида ремантадина получены различные вариативные производные, содержащие в своем составе липофильный адамантановый каркас, фрагменты природных бензальдегидов и их синтетических аналогов, а также гетероциклические фрагменты изоксазола, изотиазола и тиодиазола. Сочетание в молекуле фармакофорных фрагментов производных 1,2-азолов и каркаса адамантана позволит получить новые соединения с высоким потенциалом биологической активности. Все полученные адамантановые производные переданы в ГНЦ ВБ «Вектор» для исследования противовирусной активности в отношении вируса оспы обезьян.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № X21M-050).

Acknowledgements. This work has been performed with a financial support of Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (grant no. X21M-050).

Список использованных источников

1. Литвин, Е. А. Биотрансформация и фармакокинетика производных адамантана / Е. А. Литвин, Г. Б. Колыванов, В. П. Жердев // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2012. – № 1. – С. 18–24.
2. Adamantane – A Lead Structure for Drugs in Clinical Practice / K. Spilovska [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 23, № 29. – P. 3245–3266. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160525114026>
3. The many faces of the adamantyl group in drug design / J. Liu [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 46, № 6. – P. 1949–1963. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.047>
4. Synthesis, Antimicrobial, and Anti-Proliferative Activities of Novel 4-(Adamantan-1-yl)-1-arylidene-3-thiosemicarbazides, 4-Arylmethyl N⁷-(Adamantan-1-yl)piperidine-1-carbothioimides, and Related Derivatives / A. A. Al-Mutairi [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. 4308–4321. <https://doi.org/10.3390/molecules24234308>
5. Stockdale, T. P. Pharmaceuticals that contain polycyclic hydrocarbon scaffolds / T. P. Stockdale, C. M. Williams // *Chemical Society Reviews*. – 2015. – Vol. 44, № 21. – P. 7737–7763. <https://doi.org/10.1039/c4cs00477a>
6. The Synthesis of Adamantane Ring Containing Benzimidazole, Benzoxazole, and Imidazo[4,5-c]benzoxazole Derivatives from 3-Aminophenol / M. Soselia [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2017. – Vol. 55, № 2. – P. 447–455. <https://doi.org/10.1002/jhet.3062>
7. The novel adamantane derivatives as potential mediators of inflammation and neural plasticity in diabetes mice with cognitive impairment / I. Piątkowska-Chmiel [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 6708. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10187-y>
8. Preparation of memantine urea derivatives as sEH inhibitors: pat. CN113185451A / G. Chen, F. Du, Zh. Liu, R. Cao, J. Sun, F. Chen, X. Li. – Publ. date 30.07.2021.
9. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives / A. A. Kadi [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 45, № 11. – P. 5006–5011. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.007>
10. Structure-based design, synthesis and biological evaluation of 2 the cage amide derived orthopox virus replication inhibitors / E. S. Mozhaitsev [et al.] // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. 29–43. <https://doi.org/10.3390/v15010029>
11. Stereoselective synthesis of novel adamantane derivatives with high potency against rimantadine-resistant influenza A virus strains / N. Y. Kuznetsov [et al.] // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – Vol. 15, № 15. – P. 3152–3157. <https://doi.org/10.1039/C7OB00331E>
12. Анфимов, П. М. Активность азоло-адамантанов в отношении вируса гриппа: дис. ... канд. биол. наук: 03.02.02 / П. М. Анфимов. – СПб., 2011. – 118 л.
13. The recent progress of isoxazole in medicinal chemistry / J. Zhu [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 26, № 12. – P. 3065–3075. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.013>
14. Agrawal, N. The synthetic and therapeutic expedition of isoxazole and its analogs / N. Agrawal, P. Mishra // *Medicinal Chemistry Research*. – 2018. – Vol. 27, № 5. – P. 1309–1344. <https://doi.org/10.1007/s00044-018-2152-6>
15. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes / A. V. Kletskov [et al.] // *Synthesis-Stuttgart*. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P. 159–188. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688>
16. Синтез 5-азолил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионов и 5-азолил-1,3,4-тиадиазол-2-аминов на основе производных 5-ариллизоксазол-3-карбоновых и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислот / С. К. Петкевич [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 2021. – Т. 57, № 5. – С. 594–598. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02948-w>
17. Functional Derivatives of 4-Formyl-2-methoxyphenyl Pyridine-4-carboxylate / V. I. Potkin [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 55, № 10. – P. 1483–1494. <https://doi.org/10.1134/S1070428019100063>
18. Jin, X.-D. Crystal structure of 2-methoxy-6-[[1-(1-adamantyl)-ethyl]imino]methylphenol, C₂₀H₂₇NO₂ / Xu-Dong Jin, Hai-Bo Wang, Chun-Hua Ge // *Zeitschrift für Kristallographie – New Crystal Structures*. – 2011. – Vol. 226, № 4. – P. 631–632. <https://doi.org/10.1524/ncrs.2011.0283>
19. Synthesis, characterization, and crystal structure of cobalt(II) and zinc(II) complexes with a bulky Schiff base derived from rimantadine / X. D. Jin [et al.] // *Russian Journal of Coordination Chemistry*. – 2016. – Vol. 42, № 8. – P. 539–545. <https://doi.org/10.1134/s1070328416080029>

References

1. Litvin E. A., Kolyvanov G. B., Zherdev V. P. Biotransformation and pharmacokinetics of adamantane derivatives. *Farmakokinetika i Farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2012, no. 1, pp. 18–24 (in Russian).
2. Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. Adamantane – A Lead Structure for Drugs in Clinical Practice. *Current Medicinal Chemistry*, 2016, vol. 23, no. 29, pp. 3245–3266. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160525114026>
3. Liu J., Obando D., Liao V., Lifa T., Codd R. The many faces of the adamantyl group in drug design. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 46, no. 6, pp. 1949–1963. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.047>
4. Al-Mutairi A. A., Al-Alshaikh M. A., Al-Omary F. A. M., Hassan H. M., El-Mahdy A. M., El-Emam A. A. Synthesis, Antimicrobial, and Anti-Proliferative Activities of Novel 4-(Adamantan-1-yl)-1-arylidene-3-thiosemicarbazides, 4-Aryl-

methyl *N*-(Adamantan-1-yl)piperidine-1-carbothioimidates, and Related Derivatives. *Molecules*, 2019, vol. 24, pp. 4308–4321. <https://doi.org/10.3390/molecules24234308>

5. Stockdale T. P., Williams C. M. Pharmaceuticals that contain polycyclic hydrocarbon scaffolds. *Chemical Society Reviews*, 2015, vol. 44, no. 21, pp. 7737–7763. <https://doi.org/10.1039/c4cs00477a>

6. Soselia M., Geibel I., Zurabishvili D., Samsoniya S. The Synthesis of Adamantane Ring Containing Benzimidazole, Benzoxazole, and Imidazo[4,5-*e*]benzoxazole Derivatives from 3-Aminophenol. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2017, vol. 55, no. 2, pp. 447–455. <https://doi.org/10.1002/jhet.3062>

7. Piątkowska-Chmiel I., Gawrońska-Grzywacz M., Popiołek Ł., Herbet M., Dudka J. The novel adamantane derivatives as potential mediators of inflammation and neural plasticity in diabetes mice with cognitive impairment. *Scientific Reports*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 6708. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10187-y>

8. Chen G., Du F., Liu Zh., Cao R., Sun J., Chen F., Li X.. Preparation of memantine urea derivatives as sEH inhibitors: pat. CN113185451A. Publ. date 30.07.2021.

9. Kadi A. A., Al-Abdullah E. S., Shehata I. A., Habib E. E., Ibrahim T. M., El-Emam A. A. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 45, no. 11, pp. 5006–5011. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.007>

10. Mozhaitsev E. S., Suslov E. V., Rastrepava D. A., Yarovaya O. I., Borisevich S. S., Khamitov E. M. [et al.]. Structure-based design, synthesis and biological evaluation of 2 the cage amide derived orthopox virus replication inhibitors. *Viruses*, 2023, vol. 15, no. 1, pp. 29–43. <https://doi.org/10.3390/v15010029>

11. Kuznetsov N. Yu., Tikhov R. M., Godovikov I. A., Medvedev M. G., Lyssenko K. A., Burtseva E. I., Kirillova E. S., Bubnov Y. N. Stereoselective synthesis of novel adamantane derivatives with high potency against rimantadine-resistant influenza A virus strains. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2017, vol. 15, no. 15, pp. 3152–3157. <https://doi.org/10.1039/C7OB00331E>

12. Anfimov P. M. *Activity of Azolo-Adamantanes Against Influenza Virus*. St. Petersburg, 2011. 118 p. (in Russian).

13. Zhu J., Mo J., Lin H.-Z., Chen Y., Sun H.-P. The recent progress of isoxazole in medicinal chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 26, no. 12, pp. 3065–3075. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.013>

14. Agrawal N., Mishra P. The synthetic and therapeutic expedition of isoxazole and its analogs. *Medicinal Chemistry Research*, 2018, vol. 27, no. 5, pp. 1309–1344. <https://doi.org/10.1007/s00044-018-2152-6>

15. Kletskov A. V., Bumagin N. A., Zubkov F. I., Grudin D. G., Potkin V. I. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes. *Synthesis-Stuttgart*, 2020, vol. 52, no. 2, pp. 159–188. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688>

16. Petkevich S. K., Zhukovskaya N. A., Dikumar E. A., Akishina E. A., Kurman P. V., Nikitina, E. V., Zaytsev V. P., Potkin, V. I. Synthesis of 5-azolyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and 5-azolyl-1,3,4-thiadiazol-2-amines based on derivatives of 5-arylisoxazole-3-carboxylic and 4,5-dichloroisothiazole-3-carboxylic acids. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2021, vol. 57, no. 5, pp. 594–598. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02948-w>

17. Potkin V. I., Bumagin N. A., Dikumar E. A., Petkevich S. K., Kurman P. V. Functional Derivatives of 4-Formyl-2-methoxyphenyl Pyridine-4-carboxylate. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2019, vol. 55, no. 10, pp. 1483–1494. <https://doi.org/10.1134/S1070428019100063>

18. Jin X.-D., Wang H.-B., Ge C.-H. Crystal structure of 2-methoxy-6-[[1-(1-adamantyl)-ethyl]imino]methylphenol, C₂₀H₂₇NO₂. *Zeitschrift für Kristallographie – New Crystal Structures*, 2011, vol. 226, no. 4, pp. 631–632. <https://doi.org/10.1524/ncrs.2011.0283>

19. Jin X. D., Han G. C., Liang H. M., Kou L., Tong J., Ren K. J., Zhao X. B. Synthesis, characterization, and crystal structure of cobalt(II) and zinc(II) complexes with a bulky Schiff base derived from rimantadine. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 2016, vol. 42, no. 8, pp. 539–545. <https://doi.org/10.1134/s1070328416080029>

Информация об авторах

Акишина Екатерина Александровна – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Дикусар Евгений Анатольевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by

Курман Петр Владимирович – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: peter_kurman@tut.by

Поткин Владимир Иванович – академик, д-р хим. наук, профессор, зав. лаб. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Беларусь). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Akishina Ekaterina A. – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Dikusar Evgenij A. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by

Kurman Peter V. – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Academician V. F. Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: peter_kurman@tut.by

Potkin Vladimir I. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by