УДК 547.239

СИНТЕЗ 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ ЦИКЛОГЕПТАНА И БИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНА – ИНГИБИТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ

© 2019 г. В. В. Бурмистров[a], Е. В. Рассказова[a, b], В. С.Дьяченко[a], А. А. Вернигора[b], Г. М. Бутов[a, b, *]

[a] *Волжский политехнический институт (филиал) ФГБОУ ВО ВолгГТУ, 404121, Россия, г. Волжский, ул. Энгельса д. 42а*

[b] *ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет», 400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина д. 28*
**e-mail: butov@volpi.ru*

Поступила в редакцию 16 марта 2019 г.
После доработки 28 мая 2019 г.
Принята к публикации 30 мая 2019 г.

Для оценки влияния липофильности различных частей молекул – ингибиторов эпоксидгидролазы – синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевин, содержащих в своей структуре циклогептильный и бицикло[2.2.1]гептильный фрагменты. Для синтеза использовали реакцию изоцианатов с соответствующими аминами. Выходы целевых продуктов составили 78–94%.

Ключевые слова: камфора, норборнил, 1,3-дизамещенные мочевины, растворимая эпоксидгидролаза, sEH.

DOI: 10.1134/S0514749219080123

Растворимая эпоксидгидролаза (sEH) человека является перспективной мишенью для лечения воспалительных процессов [1]. Помимо этого, ингибирование sEH высокоселективными ингибиторами позволяет сохранить высокую концентрацию метаболитов арахидоновой кислоты, что может положительно сказаться при лечении заболеваний почек и гипертонической болезни [2, 3]. Производные адамантана, содержащие различные функциональные группы, широко применяются в медицинской химии [4], а адамантилсодержащие 1,3-дизамещенные мочевины и их аналоги систематически исследуются в качестве ингибиторов sEH [5]. Однако, несмотря на высокую ингибирующую активность, такие соединения характеризуются низкой водорастворимостью и быстрым метаболизмом. В последние годы предпринимаются попытки по модификации адамантильной части молекул ингибиторов sEH для устранения существующих недостатков [6].

Высокая липофильность одного из связанных с мочевинной группой фрагментов молекулы ингибиторов sEH (так называемая «левая» часть молекулы) [7] является необходимым требованием для достижения высокой ингибирующей активности [8]. Так, одним из первых соединений, способных ингибировать sEH в наномолярных концентрациях, была симметричная дициклогексилмочевина (DCU, IC_{50} 52 нмоль/л) [9, 10]. Циклогептильный фрагмент ранее был исследован в структуре ингибиторов sEH немочевинного типа [11]. Однако высокая липофильность делает такие молекулы более предпочтительными мишенями для цитохромов P450 [6].

Следует отметить, что систематические исследования влияния липофильности на ингибирующую активность мочевин не проводились. В данной работе в рамках исследования влияния липофильности «левой» части молекулы на ингибирующую активность в отношении sEH осуществлен синтез и исследованы свойства 1,3-дизамещенных мочевин, содержащих в своей структуре фрагмент циклогептана и бицикло[2.2.1]-гептана (норборнил). Борнильный фрагмент входит

Таблица 1. Расчетные значения коэффициента липофильности для различных заместителей.

Заместитель	milogP[а]	clogP[б]
Циклогексил, **1**	3.21	2.05
Циклогептил, **2**	3.71	2.39
Норборнил, **3**	2.13	1.96
Борнил, **4**	3.26	2.89
Адамантил, **5**	3.73	2.54

[а] Рассчитан с помощью программы Molinspiration (http://www.molinspiration.com) © Molinspiration Cheminformatics.
[б] Рассчитан с помощью программы Property explorer (http://www.openmolecules.org).

в структуру камфоры и других природных соединений.

Циклогептильный **2** и норборнильный **3** фрагменты позволяют оценить влияние объемных факторов заместителей и конформационных эффектов при одинаковом числе углеродных атомов. Борнильная группа **4** является гомологом норборнильной группы **3** и одновременно бициклическим изомером адамантильного радикала **5**. Все 3 группы не содержат в своей структуре ни доноров (HBD), ни акцепторов (HBA) водородных связей. Моноциклические заместители (циклогексильная и циклогептильная группы **1** и **2**) также не являются плоскими группами. Наиболее выгодные конформации циклогексана (*кресло*) и циклогептана (*твист-кресло*) имеют объемные структуры (схема 1).

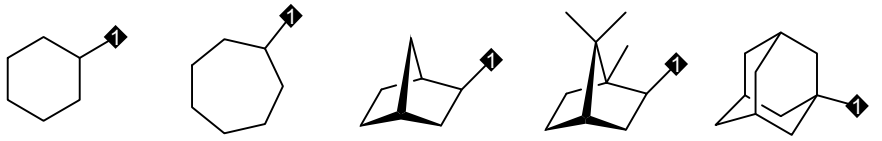
Приведенные в табл. 1 расчётные коэффициенты липофильности, полученные по 2 независимым алгоритмам, свидетельствуют о том, что бициклическая структура **3** является менее липофильной, чем моноциклическая **2**, при одинаковом количестве углеродных атомов.

Синтез ингибиторов осуществляли по реакции изоцианатов с замещенными аминами. При этом карбоциклические заместители **1-4** были связаны как с изоцианатной, так и с аминной группами.

Первоначально осуществлен синтез мочевины **1a** – структурного аналога ингибитора *t*-AUCB *транс*-4-({4-[3-(адамант-1-ил)уреидо]циклогексил}-окси)бензойная кислота [12], проявившего высокую ингибирующую активность в отношении sEH (схема 2). В процессе реакции наблюдалось образование побочной симметричной дициклогептилмочевины **1b**. Однако, благодаря значительным различиям в свойствах соединений **1a** и **1b**, их удалось разделить перекристаллизацией из этанола (симметричная мочевина **1b** практически нерастворима даже в горячем этаноле).

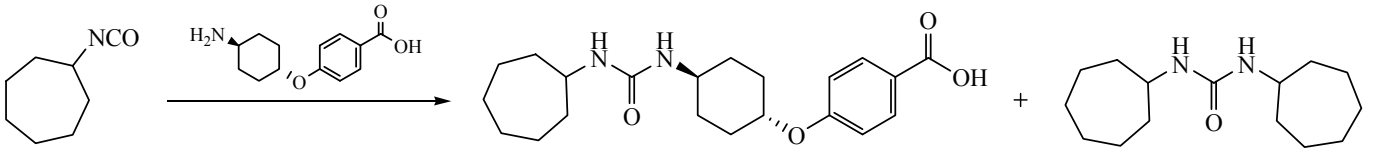
Норборнильный (бицикло[2.2.1]гептильный) **3** и борнильный (1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептильный) **4** фрагменты вводили в молекулы, используя в качестве исходных соединений гидрохлориды 2-аминобицикло[2.2.1]гептана (**2a**, схема 3) и 2-амино-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептана (**3a**, схема 4) соответственно.

Схема 1.



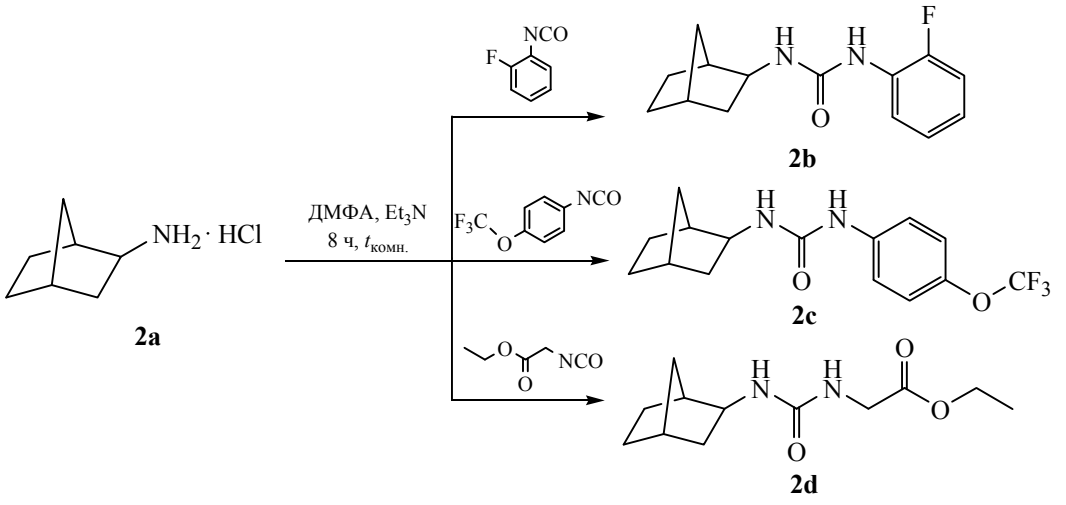
Циклогексил **1** Циклогептил **2** Норборнил **3** Борнил **4** Адамантил **5**

Схема 2.



1a **1b**

Схема 3.



Изоцианаты для реакций с бициклическими аминами были выбраны, исходя из ранее полученных результатов. Так, на основе 2-фторфенилизоцианата [13] и 4-трифторметоксифенилизоцианата [12] ранее были получены ингибиторы sEH с высокой активностью. Изоцианатэтилацетат позволяет проводить дальнейшую модификацию полученных на его основе 1,3-дизамещенных мочевин по сложноэфирной группе [14].

В синтезе мочевин **3b-d** первоначально использовали рацемический амин **3a**, представлявший собой смесь L- и D-изомеров [15]. Ввиду того, что применение рацематов в медицине ограничено [16], необходимо исследовать каждый из изомеров по отдельности. Для этого из энантиомерно чистых аминов **L-3a** и **D-3a** были синтезированы соответствующие 1,3-дизамещенные мочевины **L-3b** и **D-3b** (схема 5).

L-, D-энантиомеры, а также рацемат, кроме того, состоят из «+» и «–» региоизомеров. По данным ЯМР спектроскопии установлено, что **L-3b** на 78%, а **D-3b** на 56% состоит из «+»-изомера. Рацемический **3b** содержит 62% «+»-изомера. Синтез таких мочевин позволит оценить влияние оптической изомерии на активность соответствующих 1,3-дизамещенных мочевин.

Ранее установлено, что наличие в молекуле двух 1,3-дизамещенных мочевинных групп позволяет достигнуть высоких значений ингибирующей активности [17]. Данный эффект наблюдается благодаря способности второй мочевинной группы образовывать дополнительные водородные связи в активном центре фермента [17]. Для синтеза таких соединений амины **2a** и **3a** были введены в реакцию с 1,4-диизоцинатобутаном и 1,8-диизоцианатооктаном (схема 6).

Схема 4.

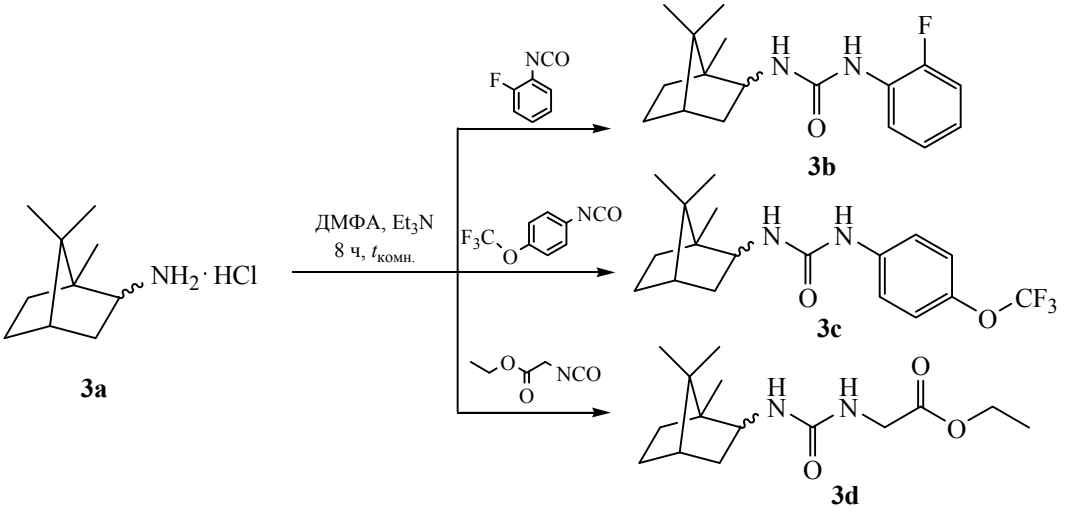


Схема 5.

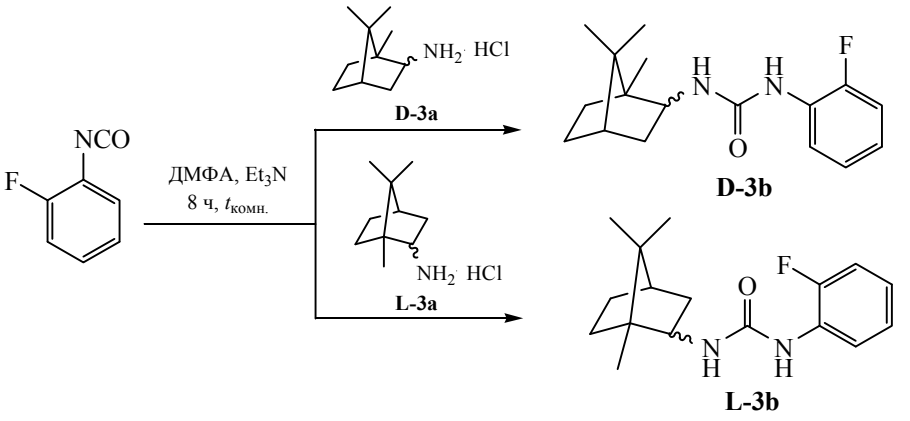
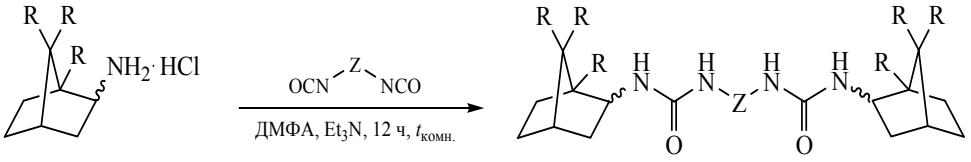


Схема 6.



2a, **3a** **2e**, **3e**, **2f**, **3f**

R = H (**2a**); R = CH_3 (**3a**); R = H, Z = $(CH_2)_4$ (**2e**); R = H, Z = $(CH_2)_8$ (**2f**); R = CH_3, Z = $(CH_2)_4$ (**3e**); R = CH_3, Z = $(CH_2)_8$ (**3f**).

Реакцию проводили в среде безводного ДМФА в течение 12 ч при комнатной температуре.

Анализ спектров ЯМР ^{1}H показал, «+»- и «–»-региоизомерия влияет на величину сдвига всех протонов N^1H и N^3H мочевинных групп в соединениях **2e**, **f**, **3a** и **f**. Так, для соединения **3e** сдвиги протонов, расположенных ближе к бициклическому фрагменту (N^1H), составляют 5.45 м.д. для «–»-изомера и 5.80 м.д. для «+»-изомера. Влияние данного типа изомерии на протоны N^3H, расположенные у метиленового мостика, менее ощутимо и составляет 5.71 м.д. для «+»-изомера и 5.86 м.д. для «–»-изомера.

Температура плавления соединения **2f** (Z = $(CH_2)_8$; 215–216°C) на 66°C ниже, чем соединения **2e** [Z = $(CH_2)_4$; 281–282°C], а температура плавле-

Таблица 2. Некоторые свойства и выходы синтезированных мочевин.

Соединение	cLogP[a]	Температура плавления, °C	Выход, %
1a	6.76	262–263	85
1b	4.67	221–222	78
2b	3.09 Ad 4.49 [13]	191–192	92
2c	3.95	150–151	90
2d	1.52	118–119	88
2e	2.79	281–282	95
2f	4.81	215–216	94
3b	4.23 Ad 4.49 [13]	235–236	92
3c	5.08	125–126	90
3d	2.65	88–89	89
3e	5.05	300–301	94
3f	7.08	253–254	92

[a] Коэффициент липофильности cLogP рассчитан по программе Molinspiration (www.molinspiration.com).

ния соединения **3f** [Z = $(CH_2)_8$; 253–254°C] на 47°C ниже, чем соединения **3e** [Z = $(CH_2)_4$; 300–301°C]. Подобное снижение температуры плавления при удлинении цепи, соединяющей 2 уреидные группы, ранее наблюдалось для диадамантилсодержащих димочевин [18].

Свойства полученных соединений представлены в табл. 2.

Коэффициент липофильности синтезированных соединений находится в пределах 1.52–7.08, но для большинства из них принимает значения меньше 5, что соответствует правилу Липински [19]. Соединения **1a** и **3f** содержат, помимо бициклического радикала, другие высоколипофильные фрагменты. При сравнении с аналогами, содержащими адамантильный фрагмент, заметна более низкая липофильность бициклических соединений **2b** и **3b**. Так коэффициент липофильности адамантановых аналогов соединений **2b** (clogP 3.09) и **3b** (clogP 4.23) составляет 4.49 [13].

Таким образом, синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевин, перспективных в качестве ингибиторов sEH человека, содержащих в своей структуре циклогептильный и бицикло[2.2.1]гептильный фрагменты. Замена адамантильного радикала на циклогептильный **2** и бицикло[2.2.1]гептильный **3** позволит оценить влияние липофильности «левой» части молекулы на ингибирующую активность соответствующих 1,3-дизамещенных мочевин в отношении растворимой эпоксидгидролазы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные циклогептилизоцианат 1,4-диизоцианатобутан, 1,8-диизоцианатооктан, 2-фторфенилизоцианат, 4-трифторметоксифенилизоцианат, изоцианат этилацетат производства фирмы «Aldrich» использовали без очистки. 2-Аминобицикло[2.2.1]гептан, а также L(±)-, D(±)- и DL(±)-2-амино-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан получены по известной методике [15] из коммерчески доступных 2-оксобицикло[2.2.1]гептана, L(±)-, D(±)- и DL(±)-камфоры соответственно.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре «Agilent GC 5975/MSD 7820» (США). Использовали капиллярную кварцевую колонку HP-5MS (длина 30 м, диаметр 0.25 мм, толщина слоя 0.5 мкм), газ-носитель – гелий. Программируемый нагрев колонки от 80 до 280°C, температура испарителя 250°C. ЯМР ^{1}H спектры зарегистрированы на спектрометре «Bruker DRX500» (Германия) (500 МГц) в растворителе DMSO-d_6; химические сдвиги ^{1}H приведены относительно $SiMe_4$. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (США).

4-[4-(3-Циклогептилуреидо)-*транс*-циклогексилокси]бензойная кислота (1a). К 0.1 г (0.72 ммоль) циклогептилизоцианата в 3 мл безводного ДМФА прибавляли 0.17 г (0.72 ммоль) *транс*-(4-аминоциклогексил)оксибензойной кислоты и 0.2 г (2.0 ммоль, 0.28 мл) ТЭА. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 5 мл 1 н. HCl смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.21 г (78%), т.пл. 221–222°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.22–1.53 м [12H, $(CH_2)_6$], 1.74 к (4H, $2CH_2$, J 6.7 Гц), 1.86 д.д (2H, CH_2, J_1 3.2 Гц, J_2 13.1 Гц), 2.02 д.д (2H, CH_2, J_1 3.2 Гц, J_2 13.1 Гц,), 3.36–3.44 м (1H, C<u>H</u>–NH), 3.51–3.60 м (1H, C<u>H</u>–NH), 4.38–4.45 м (1H, CH–O), 5.60 д (1H, NH, J 8.0 Гц), 5.64 д (1H, NH, J 8.0 Гц), 7.01 д (2H, $2CH_{аром}$, J 8.8 Гц), 7.86 д (2H, $2CH_{аром}$, J 8.8 Гц), 12.55 уш.с [1H, C(O)OH]. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 374 (1) $[M]^+$, 252 (5.8) $[M$ – Ph–COOH$]^+$, 237 (43.3) $[M$ – O–Ph–COOH$]^+$, 157 (11.6) [*цикло*-C_7H_{13}–NH–C(O)–$NH_2]^+$, 113 (16.7) [*цикло*-C_7H_{13}–$NH_2]^+$, 98 (22.1) [*цикло*-$C_7H_{14}]^+$, 56 (100). Найдено, %: C 67.39; H 8.05; N 7.51. $C_{21}H_{30}N_2O_4$. Вычислено, %: C 67.35; H 8.07; N 7.48. M 374.47.

1-(Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина (2b) получена аналогично соединению **1a** из 0.2 г (1.35 ммоль) гидрохлорида 2-аминобицикло[2.2.1]гептана, 0.18 г (1.31 ммоль) 2-фторфенилизоцианата и 0.29 г (2.88 ммоль, 0.4 мл) ТЭА в 3 мл безводного ДМФА. Выход 0.3 г (92%), т.пл. 191–192°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.08–1.60 м (7H, C<u>H</u>$_2$–C<u>H</u>–C<u>H</u>$_2$–C<u>H</u>$_2$), 1.66 д.д (1H, CH–C<u>H</u>$_2$–CH, J_1 2.0 Гц, J_2 8.0 Гц), 1.69 д.д (1H, CH–C<u>H</u>$_2$–CH, J_1 2.0 Гц, J_2 8.0 Гц), 1.94–2.01 м (1H, C<u>H</u>–CH–NH), 3.46 т (1H, C<u>H</u>–NH, J 7.6 Гц), 6.60 д (1H, CH–N<u>H</u>, J 7.1 Гц), 6.90 к (1H, $C^4H_{аром}$, J 7.2 Гц), 7.06 т (1H, $C^5H_{аром}$, J 8.0 Гц), 7.12–7.18 м (1H, $C^3H_{аром}$), 8.07 с (1H, N<u>H</u>–Ph), 8.12–8.16 м (1H, $C^6H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –131.69 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 248 (40.4) $[M]^+$, 111

(100) $[C_6H_4FNH_2]^+/[C_7H_{11}NH_2]^+$. Найдено, %: C 67.70; H 6.92; N 11.24; F 7.60. $C_{14}H_{17}FN_2O$. Вычислено, %: C 67.72; H 6.90; N 11.28; F 7.65. *M* 248.30.

DL(±)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина (3b) получена аналогично соединению **1a** из 0.3 г (1.58 ммоль) гидрохлорида DL(±)-2-амино-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептана, 0.21 г (1.53 ммоль) 2-фторфенилизоцианата и 0.36 г (3.59 ммоль, 0.5 мл) ТЭА в 5 мл безводного ДМФА. Выход 0.41 г (92%), т.пл. 235–236°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 0.76 с (3H, «–» CH_3), 0.81 д (6H, «–» $2CH_3$, *J* 3.4 Гц), 0.85 с (3H, «+» CH_3), 0.91 д (6H, «+» $2CH_3$, *J* 2.7 Гц), 1.09–1.19 м (2H, «–» CH_2), 1.27–1.33 м (2H, «–» CH_2), 1.49–1.56 м (2H, «+» CH_2), 1.61–1.69 м (2H, «±» CH_2), 1.71–1.78 (2H, «+» CH_2), 2.21–2.28 м [1H, C<u>H</u>–C$(CH_3)_2$], 3.67–3.71 м (1H, «–» C<u>H</u>–NH), 3.95–3.99 м (1H, «+» C<u>H</u>–NH), 6.42 д (1H, «–» CH–N<u>H</u>, *J* 8.5 Гц), 6.74 д (1H, «+» CH–N<u>H</u>, *J* 8.7 Гц), 6.86–6.91 м (1H, $H^4_{аром}$), 7.06 т (1H, $H^3_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 7.13–7.19 м (1H, $H^5_{аром}$), 8.16–8.21 м (1H, $H^6_{аром}$), 8.26 д (1H, «+» N<u>H</u>–Ph–F, *J* 2.6 Гц), 8.41 уш.с (1H, «–» N<u>H</u>–Ph–F). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ, м.д.: 13.72, 18.52 ($2CH_3$), 19.81 (CH_3), 27.53, 28.06, 37.45 (<u>C</u>–CH_3), 44.36 (CH–NH), 53.49 [<u>C</u>$(CH_3)_2$], 56.34 [<u>C</u>H–C$(CH_3)_2$], 114.61 ($C^3_{аром}$), 119.59 ($C^1_{аром}$), 121.03 ($C^6_{аром}$), 124.36 ($C^4_{аром}$), 128.60 ($C^5_{аром}$), 150.39 (C–F), 154.84 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 290 (51.9) $[M]^+$, 275 (2.4) $[M - CH_3]^+$, 111 (100) $[C_6H_4FNH_2]^+$. Найдено, %: C 70.29; H 8.00; N 9.69; F 6.50. $C_{17}H_{23}FN_2O$. Вычислено, %: C 70.32; H 7.98; N 9.65; F 6.54. *M* 290.38.

L(±)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина (L-3b) получена аналогично соединению **1a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида L(±)-2-амино-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептана, 0.14 г (1.02 ммоль) 2-фторфенилизоцианата и 0.22 г (2.15 ммоль, 0.3 мл) ТЭА в 3 мл безводного ДМФА. Выход 0.275 г (93%), т.пл. 240–241°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 0.76 с (3H, «–» CH_3), 0.81 д (6H, «–» $2CH_3$, *J* 3.4 Гц), 0.86 с (3H, «+» CH_3), 0.91 д (6H, «+» $2CH_3$, *J* 2.7 Гц), 1.13–1.19 м (2H, «–» CH_2), 1.29–1.34 м (2H, «–» CH_2), 1.49–1.56 м (2H, «+» CH_2), 1.61–1.69 м (2H, «±» CH_2), 1.71–1.78 (2H, «+» CH_2), 2.21–2.28 м [1H, C<u>H</u>–C$(CH_3)_2$], 3.67–3.71 м (1H, «–» C<u>H</u>–NH), 3.94–3.99 м (1H, «+» C<u>H</u>–NH), 6.41 д (1H, «–» CH–N<u>H</u>, *J* 8.5 Гц), 6.73 д (1H, «+» CH–N<u>H</u>, *J* 8.7 Гц), 6.85–6.92 м (1H, $H^4_{аром}$), 7.05 т (1H, $H^3_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 7.13–7.19 м (1H, $H^5_{аром}$), 8.14–8.20 м (1H, $H^6_{аром}$), 8.25 д (1H, «+» N<u>H</u>–Ph–F, *J* 2.6 Гц), 8.41 д (1H, «–» N<u>H</u>–Ph–F, *J* 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –131.45 (1F, «+»), –131.82 (1F, «–»). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 290 (31.7) $[M]^+$, 275 (1.2) $[M - CH_3]^+$, 111 (100) $[C_6H_4FNH_2]^+$. Найдено, %: C 70.28; H 7.99; N 9.68; F 6.51. $C_{17}H_{23}FN_2O$. Вычислено, %: C 70.32; H 7.98; N 9.65; F 6.54. *M* 290.38.

D(±)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фторфенил)мочевина (D-3b) получена аналогично соединению **1a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида D(±)-2-амино-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептана, 0.14 г (1.02 ммоль) 2-фторфенилизоцианата и 0.22 г (2.15 ммоль, 0.3 мл) ТЭА в 3 мл безводного ДМФА. Выход 0.27 г (92%), т.пл. 229–230°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 0.76 с (3H, «–» CH_3), 0.81 д (6H, «–» $2CH_3$, *J* 3.4 Гц), 0.85 с (3H, «+» CH_3), 0.91 д (6H, «+» $2CH_3$, *J* 2.7 Гц), 1.11–1.19 м (2H, «–» CH_2), 1.27–1.33 м (2H, «–» CH_2), 1.49–1.55 м (2H, «+» CH_2), 1.61–1.69 м (2H, «±» CH_2), 1.71–1.78 (2H, «+» CH_2), 2.21–2.28 м [1H, C<u>H</u>–C$(CH_3)_2$], 3.64–3.70 м (1H, «–» C<u>H</u>–NH), 3.95–3.99 м (1H, «+» C<u>H</u>–NH), 6.42 д (1H, «–» CH–N<u>H</u>, *J* 8.5 Гц), 6.74 д (1H, «+» CH–N<u>H</u>, *J* 8.7 Гц), 6.86–6.91 м (1H, $H^4_{аром}$), 7.05 т (1H, $H^3_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 7.13–7.19 м (1H, $H^5_{аром}$), 8.16–8.21 м (1H, $H^6_{аром}$), 8.25 д (1H, «+» N<u>H</u>–Ph–F, *J* 2.5 Гц), 8.41 д (1H, «–» N<u>H</u>–Ph–F, *J* 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –131.45 (1F, «+»), –131.82 (1F, «–»). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 290 (38.3) $[M]^+$, 275 (1.8) $[M - CH_3]^+$, 111 (100) $[C_6H_4FNH_2]^+$. Найдено, %: C 70.30; H 8.01; N 9.63; F 6.55. $C_{17}H_{23}FN_2O$. Вычислено, %: C 70.32; H 7.98; N 9.65; F 6.54. *M* 290.38.

1-(Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина (2c) получена аналогично соединению **1a** из 0.2 г (1.35 ммоль) гидрохлорида 2-аминобицикло[2.2.1]гептана, 0.27 г (1.33 ммоль) 4-трифторметоксифенилизоцианата и 0.29 г (2.88 ммоль, 0.4 мл) ТЭА в 3 мл безводного ДМФА. Выход 0.37 г (90%), т.пл. 150–151°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.08–1.60 м (7H, C<u>H</u>$_2$–C<u>H</u>–C<u>H</u>$_2$–C<u>H</u>$_2$), 1.66 д.д (1H, CH–C<u>H</u>$_2$–CH, J_1 2.0 Гц, J_2 8.0 Гц), 1.69 д.д (1H, CH–C<u>H</u>$_2$–CH, J_1 2.0 Гц, J_2 8.0 Гц), 1.94–2.01 м (1H, C<u>H</u>–CH–NH), 3.46 т (1H, C<u>H</u>–NH, *J* 7.6 Гц), 6.15 д (1H, CH–N<u>H</u>, *J* 7.0 Гц), 7.21 д (2H, $2CH_{аром}$, *J* 9.1 Гц), 7.46 д (2H, $2CH_{аром}$, *J* 9.1 Гц,), 8.38 с (1H, N<u>H</u>–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ, м.д.: –57.58 (3F). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 314 (45.6) $[M]^+$, 295 (1.3) $[M - F]^+$, 203 (8.4) $[F_3C–O–Ph–NCO]^+$, 177 (100) $[F_3C–O–Ph–NH_2]^+$. Найдено, %: C 57.34; H 5.41; N 8.87; F 18.08. $C_{15}H_{17}F_3N_2O_2$. Вычислено, %: C 57.32; H 5.45; N 8.91; F 18.13. *M* 314.30.

1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина (3c) получена аналогично соединению **1a** из 0.3 г (1.58 ммоль) гидрохлорида 2-амино-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептана, 0.32 г (1.57 ммоль) 4-трифторметоксифенилизоцианата и 0.36 г (3.59 ммоль, 0.5 мл) ТЭА в 5 мл безводного ДМФА. Выход 0.5 г (90%), т.пл. 125–126°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 0.75 с (3H, «–» CH_3), 0.80 уш.с (6H, «–» $2CH_3$), 0.85 с (3H, «+» CH_3), 0.91 д (6H, «+» $2CH_3$, *J* 3.6 Гц), 1.09–1.21 м (2H, «–» CH_2), 1.26–1.33 м (2H, «–» CH_2), 1.49–1.56 м (2H, «+» CH_2), 1.61–1.69 м (2H, «±» CH_2), 1.70–1.78 (2H, «+» CH_2), 2.20–2.28 м [1H, C<u>H</u>–C$(CH_3)_2$], 3.64–3.70 м (1H, «–» C<u>H</u>–NH), 3.94–4.00 м (1H, «+» C<u>H</u>–NH), 6.00 д (1H, «–» CH–N<u>H</u>, *J* 8.6 Гц), 6.35 д (1H, «+» CH–N<u>H</u>, *J* 8.8 Гц), 7.20 д (2H, «–» $2CH_{аром}$, *J* 8.8 Гц), 7.29 д (2H, «+» $2CH_{аром}$, *J* 8.8 Гц), 7.47 д (2H, «–» $2CH_{аром}$, *J* 9.1 Гц), 7.57 д (2H, «+» $2CH_{аром}$, *J* 9.0 Гц), 8.62 с (1H, «+» N<u>H</u>–Ph), 8.76 с (1H, «–» N<u>H</u>–Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ, м.д.: 13.70, 18.50 ($2CH_3$), 19.80 (CH_3), 27.54, 28.01, 37.36 (<u>C</u>–CH_3), 44.36 (<u>C</u>H–NH), 53.41 [<u>C</u>$(CH_3)_2$], 56.25 [<u>C</u>H–C$(CH_3)_2$], 118.11 (3,5-$C_{аром}$), 121.64 (2,6-$C_{аром}$), 139.96 (<u>C</u>F_3), 141.89 (<u>C</u>–$NH_{аром}$), 154.70 (<u>C</u>=O), 155.11 (<u>C</u>–$O_{аром}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 356 (94.8) $[M]^+$, 341 (4.1) $[M – CH_3]^+$, 308 (12.6) $[M – 2CH_3–F]^+$, 203 (12.2) $[F_3C–O–Ph–NCO]^+$, 177 (100) $[F_3C–O–Ph–NH_2]^+$. Найдено, %: C 60.70; H 6.47; N 7.90; F 16.02. $C_{18}H_{23}F_3N_2O_2$. Вычислено, %: C 60.66; H 6.50; N 7.86; F 15.99. *M* 356.38.

2-(3-Бицикло[2.2.1]гептан-2-илуреидо)этилацетат (2d) получен аналогично соединению **1a** из 0.2 г (1.35 ммоль) гидрохлорида 2-аминобицикло[2.2.1]гептана, 0.17 г (1.32 ммоль) изоцианата этилацетата и 0.29 г (2.88 ммоль, 0.4 мл) ТЭА в 3 мл безводного ДМФА. Выход 0.28 г (88%), т.пл. 118–119°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.08–1.60 м (7H, C<u>H</u>$_2$–C<u>H</u>–C<u>H</u>$_2$–C<u>H</u>$_2$), 1.28 т (3H, C<u>H</u>$_3$, *J* 7.1 Гц), 1.76 д.д (1H, CH–C<u>H</u>$_2$–CH, J_1 2.0 Гц, J_2 8.0 Гц), 1.79 д.д (1H, CH–C<u>H</u>$_2$–CH, J_1 2.0 Гц, J_2 8.0 Гц), 2.04–2.11 м (1H, C<u>H</u>–CH–NH), 3.46 уш.с (1H, C<u>H</u>–NH), 3.99 т (2H, C<u>H</u>$_2$–NH, *J* 4.8 Гц), 4.21 к (2H, CH_3–C<u>H</u>$_2$–O, *J* 7.1 Гц), 4.62 уш.с (1H, N<u>H</u>), 4.97 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 240 (57.8) $[M]^+$, 225 (0.6) $[M – CH_3]^+$, 211 (7.0) $[M – C_2H_5]^+$, 195 (16.6) $[M – C_2H_5O]^+$, 110 (21.5) $[C_7H_{11}NH]^+$, 104 (100) $[NH_2–CH_2–C(O)O–C_2H_5]^+$, 95 (12.8) $[C_7H_{11}]^+$. Найдено, %: C 60.03; H 8.36; N 11.62. $C_{12}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: C 59.98; H 8.39; N 11.66. *M* 240.30.

2-{3-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)уреидо}этилацетат (3d) получен аналогично соединению **1a** из 0.3 г (1.58 ммоль) гидрохлорида 2-амино-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептана, 0.2 г (1.55 ммоль) изоцианата этилацетата и 0.36 г (3.59 ммоль, 0.5 мл) ТЭА в 5 мл безводного ДМФА. Выход 0.39 г (89%), т.пл. 88–89°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 0.75 с (3H, «–» CH_3), 0.78 с (6H, «–» $2CH_3$), 0.83 с (3H, «+» CH_3), 0.87 д (6H, «+» $2CH_3$, *J* 3.6 Гц), 1.04–1.16 м (2H, «–» CH_2), 1.18 т (3H, C<u>H</u>$_3$–CH_2–O, *J* 7.1 Гц), 1.21–1.28 м (2H, «–» CH_2), 1.43–1.50 м (2H, «+» CH_2), 1.56–1.63 м (2H, «±» CH_2), 1.64–1.70 (2H, «+» CH_2), 2.12–2.20 м [1H, C<u>H</u>–C$(CH_3)_2$], 3.54–3.59 м (1H, «–» C<u>H</u>–NH), 3.68–3.71 м (1H, «+» C<u>H</u>–NH), 3.76 уш.с (2H, NH–C<u>H</u>$_2$), 4.08 к (2H, CH_3–C<u>H</u>$_2$–O, *J* 7.1 Гц), 5.83 д (1H, «–» CH–N<u>H</u>, *J* 8.6 Гц), 6.03 уш.с (1H, N<u>H</u>–CH_2), 6.20 д (1H, *J* 8.8 Гц, «+» CH–N<u>H</u>). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ, м.д.: 11.68 (<u>C</u>H_3–CH_2–O), 13.68, 18.51 ($2CH_3$), 19.88 (CH_3), 27.47, 28.03, 37.36 (<u>C</u>–CH_3), 41.59 [<u>C</u>H_2–C(O)–O], 44.36 (<u>C</u>H–NH), 53.53 [<u>C</u>$(CH_3)_2$], 56.48 [<u>C</u>H–C$(CH_3)_2$], 60.17 (CH_3–<u>C</u>H_2–O), 157.99 [NH–<u>C</u>(O)–NH], 171.26 [CH_2–<u>C</u>(O)–O]. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 282 (73.4) $[M]^+$, 254 (100) $[M – C_2H_4]^+$, 237 (12.4) $[M – C_2H_5O]^+$, 180 (5.3) $[C_{10}H_{17}NCO]^+$, 152 (7.1) $[C_{10}H_{17}NH]^+$, 136 (18.3) $[C_{10}H_{16}]^+$, 121 (34.8) $[C_9H_{13}]^+$, 104 (72) $[NH_2–CH_2–C(O)O–C_2H_5]^+$. Найдено, %: C 63.78; H 9.32; N 9.89. $C_{15}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: C 63.80; H 9.28; N 9.92. *M* 282.38.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис{3-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)мочевина} (2e) получена аналогично соединению **1a** из 0.2 г (1.35 ммоль) гидрохлорида 2-аминобицикло[2.2.1]гептана, 0.09 г (0.64 ммоль) 1,4-диизоцианатобутана и 0.29 г (2.88 ммоль, 0.4 мл) ТЭА в 3 мл безводного ДМФА. Выход 0.22 г (95%), т.пл. 281–282°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.03–1.55 м (14H, C<u>H</u>$_2$–C<u>H</u>–C<u>H</u>$_2$–C<u>H</u>$_2$), 1.32 к (4H, 2C<u>H</u>$_2$, *J* 2.3 Гц), 1.56 д.д (2H, 2CH–C<u>H</u>$_2$–CH, J_1 2.0 Гц, J_2 8.0 Гц), 1.59 д.д (2H, 2CH–C<u>H</u>$_2$–CH, J_1 2.0 Гц, J_2 8.0 Гц), 1.84–1.91 м (2H, 2C<u>H</u>–CH–NH), 2.92–2.98 м (4H, 2C<u>H</u>$_2$–NH), 3.74–3.81 м (2H, 2C<u>H</u>–NH), 5.57 т (2H, 2NH, *J* 5.5 Гц), 5.57 д (2H, 2NH, *J* 6.5 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 362 (72.9) $[M]^+$, 252 (59.6) $[M – C_7H_{11}NH]^+$, 224 (25.6) $[M – C_7H_{11}NCO]^+$, 115 (36.1) $[NH_2–(CH_2)_4–NCO]^+$, 110 (100) $[C_7H_{11}NH]^+$. Найдено, %: C 66.23; H 9.41; N 15.50. $C_{20}H_{34}N_4O_2$. Вычислено, %: C 66.26; H 9.45; N 15.46. *M* 362.51.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис{3-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)мочевина} (3e) получена аналогично соединению **1a** из 0.3 г (1.58 ммоль) гидрохлорида 2-амино-1,7,7-триметилбицикло-

[2.2.1]гептана, 0.11 г (0.78 ммоль) 1,4-диизоцианатобутана и 0.36 г (3.59 ммоль, 0.5 мл) ТЭА в 5 мл безводного ДМФА. Выход 0.33 г (94%), т.пл. 300–301°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 0.68 с (3H, «+» CH_3), 0.73 с (3H, «–» CH_3), 0.77 с (3H, «–» CH_3), 0.82 с (3H, «+» CH_3), 0.85 с (3H, «–» CH_3), 0.87 с (3H, «+» CH_3), 1.06–1.15 м (2H, «–» CH_2), 1.18–1.25 м (2H, «–» CH_2), 1.30–1.35 м (4H, 2CH_2), 1.40–1.50 м (2H, «+» CH_2), 1.55–1.62 м (2H, «±» CH_2), 1.56–1.70 (2H, «+» CH_2), 2.12–2.19 м [1H, C<u>H</u>–C(CH_3)$_2$], 2.96 уш.с (4H, 2C<u>H</u>$_2$–NH), 3.55–3.60 м (1H, «–» C<u>H</u>–NH), 3.87 уш.с (1H, «+» C<u>H</u>–NH), 5.45 д (1H, «–» CH–N<u>H</u>, *J* 8.6 Гц), 5.71 уш.с (1H, «+» N<u>H</u>–CH_2), 5.80 д (1H, «+» CH–N<u>H</u>, *J* 9.0 Гц), 5.86 уш.с (1H, «–» N<u>H</u>–CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ, м.д.: 13.73, 18.54 (4CH_3), 19.90 (2CH_3), 27.48, 27.62 (CH_2), 27.68 (CH_2), 28.06, 37.56 (2<u>C</u>–CH_3), 39.03 (NH–CH_2), 39.08 (NH–CH_2), 44.37 (2CH–NH), 53.32 [2<u>C</u>(CH_3)$_2$], 56.28 [2<u>C</u>H–C(CH_3)$_2$], 158.18 (2C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 446 (100) $[M]^+$, 294 (78) $[M - C_{10}H_{17}NH]^+$, 152 (20.2) $[C_{10}H_{17}NH]^+$. Найдено, %: C 69.88; H 10.42; N 12.51. $C_{26}H_{46}N_4O_2$. Вычислено, %: C 69.91; H 10.38; N 12.54. *M* 446.67.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис{3-(бицикло[2.2.1]-гептан-2-ил)мочевина} (2f) получена аналогично соединению **1a** из 0.2 г (1.35 ммоль) гидрохлорида 2-аминобицикло[2.2.1]гептана, 0.13 г (0.66 ммоль) 1,8-диизоцианатооктана и 0.29 г (2.88 ммоль, 0.4 мл) ТЭА в 3 мл безводного ДМФА. Выход 0.26 г (94%), т.пл. 215–216°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 1.03–1.55 м (14H, C<u>H</u>$_2$–C<u>H</u>–C<u>H</u>$_2$–C<u>H</u>$_2$), 1.23 уш.с (8H, 4 C<u>H</u>$_2$), 1.32 к (4H, 2C<u>H</u>$_2$, *J* 2.3 Гц), 1.56 д.д (2H, 2CH–C<u>H</u>$_2$–CH, J_1 2.0 Гц, J_2 8.0 Гц), 1.59 д.д (2H, 2CH–C<u>H</u>$_2$–CH, J_1 2.0 Гц, J_2 8.0 Гц), 1.84–1.91 м (2H, 2C<u>H</u>–CH–NH), 2.92–2.98 м (4H, 2C<u>H</u>$_2$–NH), 3.74–3.81 м (2H, 2C<u>H</u>–NH), 5.53 уш.с (2H, 2NH), 5.64 д (2H, 2NH, *J* 6.8 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 418 (100) $[M]^+$, 308 (67) $[M - C_7H_{11}NH]^+$, 280 (21.5) $[M - C_7H_{11}NCO]^+$, 265 (19.6) $[M - C_7H_{11}NHC(O)NH]^+$, 251 (33.4) $[M - C_7H_{11}NHC(O)\cdot NHCH_2]^+$, 237 (19.2) $[M - C_7H_{11}NHC(O)NH(CH_2)_2]^+$, 223 (16.6) $[M - C_7H_{11}NHC(O)NH(CH_2)_3]^+$, 209 (12.4) ½$[M]^+$, 110 (54.8) $[C_7H_{11}NH]^+$. Найдено, %: C 68.90; H 10.07; N 13.41. $C_{24}H_{42}N_4O_2$. Вычислено, %: C 68.86; H 10.11; N 13.38. *M* 418.62.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис(3-(1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)мочевина) (3f) получена аналогично соединению **1a** из 0.3 г (1.58 ммоль) гидрохлорида 2-амино-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептана, 0.15 г (0.76 ммоль) 1,8-диизоцианатооктана и 0.36 г (3.59 ммоль, 0.5 мл) ТЭА в 5 мл безводного ДМФА. Выход 0.35 г (92%), т.пл. 253–254°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6), δ, м.д.: 0.69 с (3H, «+» CH_3), 0.73 с (3H, «–» CH_3), 0.77 с (3H, «–» CH_3), 0.82 с (3H, «+» CH_3), 0.85 с (3H, «–» CH_3), 0.87 с (3H, «+» CH_3), 1.06–1.15 м (2H, «–» CH_2), 1.18–1.25 м (2H, «–» CH_2), 1.24 уш.с (8H, 4CH_2), 1.33 уш.с (4H, 2CH_2), 1.40–1.50 м (2H, «+» CH_2), 1.55–1.62 м (2H, «±» CH_2), 1.56–1.70 (2H, «+» CH_2), 2.12–2.19 м [1H, C<u>H</u>–C(CH_3)$_2$], 2.95 уш.с (4H, 2C<u>H</u>$_2$–NH), 3.57 уш.с (1H, «–» C<u>H</u>–NH), 3.87 уш.с (1H, «+» C<u>H</u>–NH), 5.43 д (1H, «–» CH–N<u>H</u>, *J* 8.6 Гц), 5.67 уш.с (1H, «+» N<u>H</u>–CH_2), 5.77 д (1H, «+» CH–N<u>H</u>, *J* 9.0 Гц), 5.79 уш.с (1H, «–» N<u>H</u>–CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ, м.д.: 13.67, 18.53 (4CH_3), 19.89 (2CH_3), 26.40 (2CH_2), 27.51, 28.06, 28.83 (4CH_2), 37.57 (2<u>C</u>–CH_3), 39.19 (<u>C</u>H$_2$–NH), 39.24 (CH_2–NH), 44.34 (2CH–NH), 53.39 [2<u>C</u>(CH_3)$_2$], 56.35 [2<u>C</u>H–C(CH_3)$_2$], 158.24 (2<u>C</u>=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 502 (100) $[M]^+$, 367 (32.1) $[M - C_{10}H_{16}]^+$, 350 (50.5) $[M - C_{10}H_{17}NH]^+$, 152 (14) $[C_{10}H_{17}NH]^+$. Найдено, %: C 71.70; H 10.79; N 11.15. $C_{30}H_{54}N_4O_2$. Вычислено, %: C 71.67; H 10.83; N 11.14. *M* 502.78.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания на 2017–2019 гг. (проект 4.7491.2017/БЧ).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schmelzer K.R., Kubala L., Newman J.W., Kim I.H., Eiserich J.P., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 9772. doi 10.1073/pnas.0503279102
2. Fleming I., Rueben A., Popp R., Fisslthaler B., Schrodt S., Sander A., Haendeler J., Falck J.R., Morisseau C., Hammock B.D., Busse R. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* **2007**, *27*, 2612. doi 10.1161/ATVBAHA.107.152074
3. Imig J.D. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2008**, *4*, 165. doi 10.1517/17425255.4.2.165
4. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem.Rev.* **2013**, *113*, 3516. doi 10.1021/cr100264t
5. Hwang S.H., Wecksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3732. doi 10.1016/

j.bmcl.2013.05.011

6. Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. *Bioorg. Chem.* **2018**, *76*, 510. doi 10.1016/j.bioorg.2017.12.024
7. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В. *Изв. АН Сер. хим*. **2017**, *66*, 1876. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Danilov D.V. *Russ. Chem. Bull*. **2017**, *66*, 1876.] doi 10.1007/s11172-017-1961-y
8. Shen H.C., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1789. doi 10.1021/jm201468j
9. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Питушкин Д.А., Мориссье К., Хэммок Б.Д. *Изв. АН, Сер. хим*. **2015**, *64*, 1569. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Danilov D.V., Pitushkin D.A., Morisseau C., Hammock B.D. *Russ. Chem. Bull*. **2015**, *64*, 1569.] doi 10.1007/s11172-015-1043-y
10. McElroy N.R., Jurs P.C., Morisseau C., Hammock B.D. *J. Med. Chem*. **2003**, *46*, 1066. doi 10.1021/jm020269o
11. Pecic S., Pakhomova S., Newcomer M.E., Morisseau C., Hammock B.D., Zhu Z., Rinderspacher A., Deng S. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2013**, *23*, 417. doi 10.1016/j.bmcl.2012.11.084
12. Hwang S.H., Wecksler A.T., Zhang G., Morisseau C., Nguyen L.V., Fu S.H., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2013**, *23*, 3732. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
13. Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1296. [Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem*. **2018**, *54*, 1307.] doi 10.1134/S1070428018090063
14. Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Дьяченко В.С. *ЖорХ*. **2016**, *52*, 594. [Burmistrov V.V., Butov G.M., D'yachenko V.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 582.] doi 10.1134/S1070428016040199
15. Auwers K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1889**, *22*, 604.
16. Ameredes B.T., Calhoun W.J., Barnes P.J. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. **2006**, *174*, 965. doi 10.1164/rccm.2606001
17. Burmistrov V., Morisseau C., Lee K.S.S., Shihadih D.S., Harris T.R., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2014**, *24*, 2193. doi 10.1016/j.bmcl.2014.03.016
18. Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Карлов Д.С., Палюлин В.А., Зефиров Н.С., Мориссье К., Хэммок Б.Д. *Биоорг. Хим*. **2016**, *42*, 448. [Burmistrov V.V., Butov G.M., Karlov D.S., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Morisseau C., Hammock B.D. *Russ. J. Bioorg. Chem*. **2016**, *42*, 404.] doi 10.1134/S1068162016030067
19. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. *Adv. Drug Del. Rev*. **2001**, *46*, 3. doi 10.1016/S0169-409X(00)00129-0

Synthesis of 1,3-Disubstituted Ureas-Containing Fragments of Cycloheptane and Bicyclo[2.2.1]heptane – Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors

V. V. Burmistrov[a], E. V. Rasskazova[a, b], V. S. D'yachenko[a], A. A. Vernigora[b], and G. M. Butov[a, b, *]

[a] *Volzhsky Polytechnic Institute (Branch) of Volgograd State Technical University, 404121, Russia, Volzhsky, ul. Engelsa 42a*

[b] *Volgograd State Technical University, 400005, Russia, Volgograd, pr. Lenina 28*
**e-mail: butov@volpi.ru*

Received March 16, 2019; revised May 28, 2019; accepted May 30, 2019

To assess the effect of lipophilicity of different parts of the molecules of epoxide hydrolase inhibitors a series of 1,3-disubstituted ureas containing in stheir structure cycloheptyl and bicyclo[2.2.1]heptyl fragments were prepeared by the reaction from the isocyanates with the corresponding amines with 78–94% yield.

Keywords: camphor, norbornyl, 1,3-disubstituted ureas, soluble epoxide hydrolase, sEH