УДК 547.239

СИНТЕЗ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ИЗОЦИАНАТОВ И БИОИЗОСТЕРИЧЕСКИХ 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН НА ИХ ОСНОВЕ – ИНГИБИТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ

© 2019г. В. В. Бурмистров^{*a*}, В. С. Дьяченко^{*a*, *b*, *, Е. В. Рассказова^{*b*}, Г. М. Бутов^{*a*}}

^а Волжский политехнический институт (филиал) ΦГБОУ ВО ВолгГТУ, 404121, Россия, г. Волжский, ул. Энгельса д. 42a

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

> Поступила в редакцию 28 марта 2019 г. После доработки 8 мая 2019 г. Принята к публикации 30 мая 2019 г.

По реакции Курциуса из соответствующих карбоновых кислот получены (1*S*)-4,7,7-триметил-3-оксо-2оксабицикло[2.2.1]гептан-1-изоцианат и бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианат. На основе синтезированных изоцианатов получены две серии биоизостерических 1,3-дизамещеных мочевин – потенциальных ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека. Выходы целевых продуктов составили 74–93%.

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

DOI: 10.1134/S0514749219080160

В последние годы перспективной мишенью для лечения воспалительных процессов является растворимая эпоксидгидролаза (sEH) [1]. Кроме того ингибирование sEH позволяет сохранить высокую концентрацию метаболитов арахидоновой кислоты, что может быть использовано в лечении заболеваний почек и гипертонической болезни [2, 3]. Функциональные производные адамантана широко применяются в медицинской химии [4], поэтому не удивительно, что адамантилсодержащие 1,3-дизамещенные мочевины систематически исследуются в качестве ингибиторов sEH [5, 6]. Однако, такие соединения характеризуются низкой водорастворимостью и быстрым метаболизмом. Для устранения недостатков ингибиторов предпринимаются попытки по модификации адамантильного радикала и введению мостиковых групп между уреидной группой [6–9].

Липофильность одного из фрагментов молекулы ингибиторов sEH (так называемая «левая» часть молекулы [10] является необходимым требованием для достижения высокой ингибирующей активности [11]. Она же является причиной низкой водорастворимости и делает такие молекулы мишенями для цитохромов P450 [6]. На наш взгляд липофильность адамантильной группы не всегда является оптимальной при связывании в полости фермента (схема 1).



Фрагмент	miLogP ^a	LogP ⁶
$1, C_9H_{13}O_2$	0.80	1.68
2 , C ₇ H ₉	2.11	1.21
$3, C_{10}H_{15}$	3.73	2.54

Таблица 1. Расчетные значения коэффициента липофильности для фрагментов 1 и 2, и адамантильного радикала 3.

^а Рассчитан с помощью программы Molinspiration (http://www.molinspiration.com) © Molinspiration Cheminformatics.

⁶ Рассчитан с помощью программы Property explorer (http://www.openmolecules.org).

В последнее время в медицинской химии в дизайне биологически активных молекул широко используются подходы, основанные на биоизостерической замене различных групп [12]. Такие замены позволяют регулировать как непосредственно биологическую активность, так и физикохимические свойства исследуемых молекул. По нашему мнению, высоких значений ингибирующей активности можно достигнуть, проведя биоизостерическую замену адамантана на менее липофильные фрагменты.

Исследования по оценке влияния липофильности «левой» части молекулы на связывание в гидрофобном кармане sEH ранее не проводились. В качестве кандидатов на такую замену нами были выбраны (1*S*)-4,7,7-триметил-2-оксабицикло[2.2.1]гептанон-3 (1) и бицикло[2.2.1]гептен-2 (2, норборненовый фрагмент).

Замена адамантильной группы на указанные фрагменты 1 и 2 позволяет реализовать два принципиально различных подхода к снижению липофильности «левой» части ингибитора. Так, фрагмент 1, хотя и превышает по молекулярной массе адамантильный радикал, имеет в своей структуре два атома кислорода, которые являются акцепторами водородных связей (HBA), а также содержит меньшее количество атомов углерода. Снижение липофильности норборненового фрагмента 2 происходит за счет уменьшения числа углеродных атомов с десяти для адамантильной группы до семи в фрагменте 2. Норборненовый фрагмент 2 содержит также двойную связь, которая ранее не исследовалась в ингибиторах. Кроме того, наличие двойной связи позволяет провести ее дальнейшую модификацию липофильной части для регулирования свойств ингибиторов. Общим для фрагментов 1 и 2 является также их большая конформационная подвижность, по сравнению с жесткой каркасной структурой адамантильной группы, что может обеспечить лучшее связывание в полости фермента.

Расчётные коэффициенты липофильности, полученные по двум независимым алгоритмам, показывают, что адамантильный радикал **3** является наиболее липофильным из трех представленных структур (табл. 1).

Для синтеза 1,3-дизамещенных мочевин из хлорангидрида (1*S*)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (1а) и бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновой кислоты (2а) по реакции Курциуса [13] были получены соответствующие изоцианаты 1b и 2c (схема 2). Очистку продуктов реакции осуществляли вакуумной перегонкой. Чистоту соединений контролировали методом хромато-масс-спектрометрии, состав и строение – ЯМР-спектроскопией на ядрах ¹Н и ¹³С, масс-спектрометрией и элементным анализом.

Высокий выход соединения **1b** 89% свидетельствует об устойчивости лактамной связи в условиях реакции к хлористому тионилу, высокой селективности, а также подтверждает эффективность усовершенствованной нами ранее реакции Курциуса [13].

Синтез изоцианата 2с из норборненовой кислоты 2а и хлористого тионила, осуществляемый двух стадийным методом, протекал не так селективно, как для изоцианата 1b. Методом хромато-массспектрометрии в продуктах реакции обнаружен хлорангидрид 2d в соотношении 2b:2d ~19:1. Повидимому, выделяющийся в процессе реакции хлористый водород вступал в реакцию по двойной связи. Поэтому, полученный хлорангидрид бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновой кислоты 2b, очищали от примеси хлорангидрида 2d перегонкой в вакууме.

Очищенный хлорангидрид **2b** в растворе толуола добавляли к суспензии азида натрия и осуществляли перегруппировку Курциуса. ХМС-спектрометрия изоцианата **2c** показала наличие смеси двух *эндо*и *экзо*-изомеров (см. рисунок), так как исходная карбоновая кислота **2a** представляла собой также



смесь эндо- и экзо-изомеров в примерно равном соотношении. На хроматограмме (см. рисунок) время удерживания эндо- и экзо-изомеров изоцианата 2с отличается на 14 с. Таким образом, синтез изоцианата 2с по реакции Курциуса не привел к какомулибо изменению соотношения изомеров *E*-2с и *Z*-2с. Масс-спектры изомеров *E*-2с и *Z*-2с идентичны $[(I_{\text{отн}}, \%): 135 (0.6) [M]^+, 107 (11.8) [M - CO]^+, 91 (10.3) [M - HNCO]^+, 66 (100) [M - CH₂-CH-NCO]^+].$

Известно [14], что экзо-изомеры производных норборнена менее стерически затруднены, и, следовательно, будут выходить из хроматографической колонки перед эндо-изомерами. Изомерные изоцианаты находятся в соотношении 55.5% (экзо-) и 44.5% (эндо-). В дальнейших реакциях с аминами изоцианат **2с** использовался в качестве смеси изомеров *E*-, *Z*- без их разделения.

В числе аминов, использованных в реакциях с изоцианатами 1b и 2c, была использована *транс*-4аминоциклогексилоксибензойная кислота, так как. ингибиторы, содержащие данный фрагмент, показывали очень высокую ингибирующую активность в предыдущих исследованиях [6]. Другие исходные амины, содержали в своей структуре фенильный и 4-бифенильный заместители, позволяющие выполнить сопоставительный анализ активности ингибирования при замене адамантильного радикала, не зависящий ОТ связывания «правой» части молекулы ингибитора (схема 3).

Выходы мочевин **За–с** и **4а** составляли 74–90%. Все полученные соединения – твердые вещества, плавящиеся без разложения (табл. 2).

Кроме того, в реакцию с изоцианатом **2с** вводили 2-аминоадамантан и 1-аминометиладамантан (схема 4). Таким образом, совместное присутствие в структуре ингибитора норборненового и адамантильного фрагмента, позволит изучать конкурентную ориентацию липофильной части молекулы ингибитора в активном центре фермента.

2-Аминоадамантан вводился в реакцию в виде гидрохлорида, а 1-аминометиладамантан в виде свободного основания. При синтезе мочевины **4c** сразу после смешения реагентов наблюдалось обильное выпадение осадка целевой мочевины, что говорило о высокой скорости реакции, которая завершилась за 4 ч с образованием мочевины **4c** с выходом 82%. Реакция с участием гидрохлорида 2-аминоадамантана протекала значительно медленнее (12 ч), однако выход мочевины **4b** оказался более высоким – 93%.



Хроматограмма (*E*,*Z*)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата **2**с.



Ранее нами были получены симметричные димочевины с адамантильным радикалом, показавшие высокую ингибирующую активность [15]. Наличие второй мочевинной группы позволяет таким соединениям образовывать дополнительные водородные связи с остатком Ser374 в активном центре фермента [16], что приводит к возрастанию их активности. В этой связи, синтезированы биоизостерически замещенные димочевины по реакции изоцианата **2с** с диаминами (схема 5).

Выходы мочевин **5a** и **5b** составляли 86% и 82% соответственно. Все полученные соединения –

твердые вещества, плавящиеся без разложения (табл. 2).

Анализ спектров ЯМР ¹Н соединений **5a** и **5b** показал, что эндо/экзо изомерия норборненового фрагмента исходного изоцианата оказывает влияние и на строение полученных мочевин **5a** и **5b**. В спектрах ЯМР ¹Н присутствуют два сигнала, соответствующих протонам ближней к норборненовому фрагменту NH-группы (5.53 м.д. для эндои 5.62 для экзо-изомера). Сигнал протона NH-группы, соединенной с углеводородным мостиком Z не подвержен влиянию эндо-/экзо-изомерии и







составляет 5.77 м.д. Для адамантильного аналога соединения **5a** (n = 4), сдвиги протонов NH-групп составляют 5.42 (ближняя к адамантилу) и 5.61 м.д. [15]. Смещение сигналов H–N¹ в более слабое поле у мочевины **5a**, по-видимому, обусловлен более слабым донорным эффектом норборненового фрагмента, по сравнению с адамантильной группой.

Температура плавления соединения **5b** (n = 10; 148–149°С) на 100°С ниже чем у соединения **5a** (n = 4; 248–249°С). Подобное снижение температуры плавления при удлинении цепи соединяющей две

уреидные группы ранее наблюдалось для диадамантилсодержащих димочевин [16]. Замена адамантильного фрагмента на норборненовый также привела к снижению температуры плавления более чем на 110°C.

Ранее было установлено, что активность 1,3,3тризамещенных мочевин приблизительно в 5–15 раз ниже, чем у их 1,3-дизамещенных аналогов. Таким образом, наличие в молекуле ингибитора одновременно 1,3-дизамещенной и 1,3,3-тризамещенной мочевинных групп, позволит заранее прогнозировать ориентацию таких молекул в

N⁰	Структура	Mr	LogP ^a	Температура плавления, °С	Выход, %
3 a		430	4.20	260–261	90
4a	М Н Н O O O O O O O O O O O O O O O O O O	370	3.77	143–144	85
	Н Н N O OH	412	5.18	250–255 [5]	85 [5]
3b	H H H O O O	288	3.39	144–145	89

Таблица 2. Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений и их аналогов.

№	Структура	Mr	LogP ^a	Температура плавления, °С	Выход, %
3c	H H H O O O	364	5.18	178–179	74
3d	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \begin{array}{c} \end{array}\\ \end{array}\\ \end{array}\\ \end{array}\\ \end{array}\\ \end{array} \begin{array}{c} \end{array} \begin{array}{c} \end{array}\\ \end{array} \begin{array}{c} \end{array} \begin{array}{c} \end{array}\\ \end{array} \begin{array}{c} \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \end{array} \begin{array}{c} \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \end{array} \end{array} \begin{array}{c} \end{array} \end{array} $	490	4.26	235–236	91
4b	A Star N S S S S S S S S S S S S S S S S S S	286	4.03	263–264	93
4c	H H H O	300	4.20	223–224	82
5a	$ \underset{O}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{(CH_2)_4}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\overset{H}{\overset{H}{\overset{H}{\overset{H}{\overset{H}{\overset$	358	2.75	248–249	86
5b	$ \underset{O}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{(CH_2)_{10}}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\longrightarrow}} \underset{O}{\overset{H}{\overset{H}{\overset{H}{\overset{H}{\overset{H}{\overset{H}{\overset{H}{\overset$	442	5.78	148–149	82
	$\begin{array}{c} H \\ H \\ N \\ O \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ N \\ CH_2)_4 \\ H \\ O \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ N \\ O \\ O \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ N \\ O \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ N \\ O \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ N \\ O \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ N \\ O \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ N \\ O \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ N \\ O \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ N \\ O \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ N \\ O \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ N \\ O \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\$	443	5.57	251–253 [15]	98 [15]

Таблица 2. (продолжение).

^а Рассчитан с помощью программы Molinspiration (http://www.molinspiration.com) © Molinspiration Cheminformatics.

активном центре фермента. При этом возможность образования дополнительных водородных связей сохранится. Соединение такого типа **3e** было получено взаимодействием изоцианата **1b** с 4-аминопиперидином (схема 6).

Выход мочевины **3d** составил 91%. Коэффициент липофильности практически всех синтезированных соединений меньше 5, что соответствует правилу Липински [17]. Соединения **3b** и **5b** содержат помимо бициклического радикала, другие высоколипофильные фрагменты (бифенильную группу и *n*-децильный мостик Z) соответственно). При сравнении с аналогами, содержащими адамантильный фрагмент, заметна более низкая липофильность бициклических соединений **3c** и **4a**. Так коэффициент липофильности адамантановых аналогов соединений **3c** (cLogP 4.20) и **4a** (cLogP 3.77) находится в пределах 5.18–5.59 [10].

Таким образом синтезированы 4,7,7-триметил-3 -оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-изоцианат и бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианат с выходом 89% и 83% соответственно. На основе синтези-



рованных изоцианатов получены две серии биоизостерических 1,3-дизамещеных мочевин – потенциальных ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека. Выходы целевых мочевин составили 74–93%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные хлорангидрид (1*S*)-4,7,7-триметил-3оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (CAS 39637-74-6, оптическая чистота 99%), бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновая кислота (CAS 120-74-1, смесь эндо- и экзо-изомеров с преобладанием эндо-), анилин, 1,4-диаминобутан, 1,10-диаминодекан, 4-аминобифенил, 4-аминопиперидин и 2-аминометилфуран производства фирмы «Aldrich» использовали без очистки. *транс*-Аминоциклогексилокси бензойная кислота [5], 2аминоадамантан [18] и 1-аминометиладамантан [19] получены по известным методикам.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР-спектроскопии на ядре ¹H, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре Agilent GC 5975/MSD 7820. Капиллярная кварцевая колонка HP-5MS (длина 30 м, диаметр 0.25 мм, толщина слоя 0.5 мкм), газноситель – гелий. Программируемый нагрев колонки от 80 до 280°С, температура испарителя 250°С. Спектры ЯМР ¹Н зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX500 (500 МГц) в растворителе DMSO-*d*₆; химические сдвиги ¹Н приведены относительно SiMe₄. Элементный анализ выполнен на приборе Perkin-Elmer Series II 2400.

4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-изоцианат (1b). К суспензии 2.5 г (38.5 ммоль) азида натрия в 80 мл безводного толуола при температуре его кипения добавляли по каплям раствор 5 г (23 ммоль) хлорангидрида 4,7,7триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (1а) в 20 мл безводного толуола в течение 1 ч. После окончания добавления соединения 1а, реакционную смесь перемешивали еще 1 ч при той же температуре. После охлаждения осадок отфильтровывали, а растворитель упаривали. Выход 4.00 г (89%). Спектр ЯМР ¹Н (DMSO*d*₆), δ, м.д.: 0.91 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 0.98 с (3H, CH₃), 1.45–1.52 м (1H, CH₂), 2.03–2.11 м (1H, СН₂), 2.72–2.79 м (1Н, СН), 7.12–7.27 м (1Н, СН– NCO). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 9.85 (CH₃), 16.46 (CH₃), 16.75 (CH₃), 28.34 (CH₂), 30.45 (CH₂), 52.02 [C(CH₃)₂], 52.67 [C(O)–C–CH₃], 99.05 (<u>C</u>-NCO), 128.80 (NCO), 177.75 [<u>C</u>(O)-C-CH₃]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 195 (1) $[M]^+$, 166 (35) [M - $2CH_3^{\dagger}$, 152 (10) $[M - NCO]^{\dagger}$, 136 (100) $[M - (O - O)^{\dagger}]$ NCO)]⁺, 124 (20), 109 (19), 96 (70), 82, 67, 55, 41. Найдено, %: С 61.55; Н 6.67; N 7.21. С₁₀Н₁₃NO₃. Вычислено, %: С 61.53; Н 6.71; N 7.18. М 195.22.

Бицикло[2.2.1] гепт-5-ен-2-изоцианат (2с). К 10 г (72 ммоль) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновой кислоты прибавляли 6.4 мл (10.3 г. 86 ммоль) хлористого тионила и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Избыток хлористого тионила отгоняли и остаток вакуумировали. Полученный хлорангидрид бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновой кислоты очищали от примеси хлорангидрида 5-хлорбицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты перегонкой в вакууме. Полученный хлорангидрид бицикло-[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновой кислоты растворяли в 30 мл безводного толуола и в течение часа прикапывали к суспензии 6.5 г (100 ммоль) азида натрия в 150 мл безводного толуола при температуре его кипения. После окончания добавления хлорангидрида, реакционную смесь перемешивали еще 1 ч при той же температуре. После охлаждения осадок отфильтровывали, а растворитель упаривали. Продукт перегоняли в вакууме. Выход 8.12 г (83%). Спектр

ЯМР ¹Н (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.52 д.т (1Н, эндо-CH– СH₂-СН-NCO, J₁ 11.7 Гц, J₂ 3.2 Гц), 1.07 д.т (1Н, экзо-СН-СН2-СН-NCO, J1 11.9 Гц, J2 3.4 Гц), 1.28 к (2H, эндо-CH₂, J 8.3 Гц), 1.40 к (2H, экзо-CH₂, J 8.4 Гц), 1.78–1.84 м (1H, эндо-CH–CH–NCO), 2.02– 2.08 м (1H. экзо-CH-CH-NCO). 2.57 с (1H. эндо-CH-CH2-CH-NCO), 2.75 с (1Н, экзо-CH-CH2-CH-NCO), 2.79 с (1Н, эндо-СН-СН₂-СН-NCO), 2.84 с (1Н, экзо-СН-СН2-СН-NCO), 3.39-3.44 м (1Н, эндо-СН-NCO), 4.12-4.18 м (1Н, экзо-СН-NCO), 5.98 к (1Н, эндо-С<u>Н</u>=СН–СН–СН–NCO, J 2.8 Гц), 6.04 к (1H, экзо-CH=CH–CH–CH–NCO, J 2.8 Гц), 6.11 к (1H, эндо-CH=CH-CH-CH-NCO, J 2.8 Гц), 6.32 к (1H, экзо-CH=CH-CH-CH-NCO, J 2.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 36.71 (эндо-СН2-СН-NCO), 37.18 (экзо-СН2-СН-NCO), 41.13 (эндо-СН-СН2-СН-NCO), 42.74 (экзо-СН-СН2-СН-NCO), 45.93 (эндо-СН–NCO), 47.80 (экзо-СН–NCO), 48.09 (эндо-<u>C</u>H_{2мост}), 50.18 (экзо-<u>C</u>H_{2мост}), 52.95 (эндо-СН–СН–NCO), 53.38 (экзо-СН–СН–NCO), 131.43 (эндо-NCO), 133.32 (экзо-NCO), 139.66 (эндо-<u>C</u>H=<u>C</u>H), 139.89 (экзо-<u>C</u>H=CH). Масс-спектр. m/z (I_{OTH} , %): 135 (2) $[M]^+$, 120 (4) $[M - \text{CH}_3]^+$, 107 (12) $[M - 2CH_2]^+$, 93 (10) $[M - NCO^+]$, 79 (22), 66 (100) [*M* – CH₂–CH–NCO]⁺, 53, 40. Найдено, %: С 71.12; Н 6.67; N 10.39. С₈Н₉NO. Вычислено, %: С 71.09; H 6.71; N 10.36. M 135.16.

1-(транс-Циклогексил-4-оксибензойная кислота)-3-(4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло-[2.2.1] гепт-1-ил) мочевина (3а). К 0.4 г (2.04 ммоль) 4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-изоцианата (1b) в 10 мл безводного ДМФА прибавляли 0.5 г (2.12 ммоль) транс-4-аминоциклогексилоксибензойной кислоты и 0.29 г (2.87 ммоль, 0.4 мл) триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 10 мл 1н HCl. смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.79 г (90%), т.пл. 260-261°С. Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.86 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, СН₃), 0.96 с (3H, CH₃), 1.23–1.32 м (4H, 2CH₂), 1.40– 1.49 м (1Н, СН₂), 1.83–1.89 м (4Н, 2СН₂), 1.99–2.07 м (1H, CH₂), 2.72–2.79 м (1H, CH), 4.38–4.45 м (2H, 2CH), 5.34 с (2H, 2NH), 5.91 д (1H, O-CH-NH, J 7.8 Гц), 7.02 д (2Н_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.86 д (2Н_{аром}, *J* 8.9 Гц), 12.58 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр, m/z $(I_{0TH}, \%)$: 430 (0.5) $[M]^+$, 261 (7.0) $[C_{13}H_{16}O_3 - NCO]^+$, 141 (100), 138 (40) [HO-Ph-COOH]⁺, 121 (27.9) [Ph-COOH]⁺, 98 (28), 81 (42). Найдено, %: С 64.13; Н 6.98; N 6.55. С₂₃Н₃₀N₂O₆. Вычислено, %: С 64.17; Н 7.02; N 6.51. *М* 430.49.

1-Фенил-3-(4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гепт-1-ил)мочевина (3b) получена аналогично соединению За из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата 1b, 0.095 г (1.02 ммоль) свежеперегнанного анилина и 0.1 г (1.0 ммоль, 0.14 мл) триэтиламина в 5 мл безводного ДМФА. Выход 0.26 г (89%), т.пл. 144-145°С. Спектр ЯМР ¹Н (DMSO*d*₆), δ, м.д.: 0.89 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 0.99 с (3Н, СН₃), 1.45–1.52 м (1Н, СН₂), 2.05–2.12 м (1Н, CH₂), 2.71–2.78 м (1H, CH), 5.51 с (1H, NH), 5.91 д (1H, O-CH-NH, J 7.8 Гц), 7.29-7.54 м (5H_{аром}), 7.62 с (1H, NH-Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 288 (1.2) $[M]^+$, 170 (20.8) $[M - Ph - NCO]^+$, 153 (7.1) [M - Ph - $NH-C(O) -NH^{+}$, 136 (100) $[Ph-NH-C(O)-NH_{2}]^{+}$, 110 (70), 93 (20) [Ph-NH₂]⁺, 55, 41. Найдено, %: С 66.70; H 7.02; N 9.68. С₁₆Н₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 66.65; H 6.99; N 9.72. M 288.34.

1-(Бифенил-4-ил)-3-(4,7,7-триметил-3-оксо-2оксабицикло-[2.2.1]гепт-1-ил)мочевина (3c)получена аналогично соединению За из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата 1b, 0.175 г (1.03 ммоль) бифенил-4-амина и 0.1 г (1.0 ммоль, 0.14 мл) триэтиламина в 5 мл безводного ДМФА. Выход 0.27 г (74%), т.пл. 178–179°С. Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-d₆), δ, м.д.: 0.89 с (3H, CH₃), 0.94 с (3H, СН₃), 0.98 с (3H, CH₃), 1.45–1.52 м (1H, CH₂), 2.03– 2.11 м (1Н, СН₂), 2.72–2.79 м (1Н, СН), 5.51 с (1Н, NH), 5.91 д (1H, O-CH-NH, J 7.8 Гц), 7.28-7.71 м (9H_{аром}), 8.70 с (1H, NH–Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 364 (5.0) $[M]^+$, 336 (16.3) $[M - 2CH_3]^+$, 195 (57.2) $[Ph-Ph-NCO]^+$, 167 (21.2) $[Ph-Ph-NH]^+$, 153 (6.1) [Ph–Ph]⁺, 136 (74.5) [Ph–NH–C(O)–NH₂]⁺, 110 (100). Найдено, %: С 72.45; Н 6.59; N 7.75. С22H24N2O3. Вычислено, %: С 72.50; Н 6.64; N 7.69. М 364.44.

4-{3-(5,7,7-Триметил-4-оксо-3-оксабицикло-[3.1.1]гепт-2-ил)уреидо}-*N*-(5,7,7-триметил-4оксо-3-оксабицикло[3.1.1]гепт-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (3d) получен аналогично соединению За из 0.2 г (1.02 ммоль) изоцианата 1b, 0.058 г (0.5 ммоль) пиперидин-4-илметиламина и 0.05 г (0.5 ммоль, 0.07 мл) триэтиламина в 5 мл безводного ДМФА. Выход 0.22 г (91%), т.пл. 235-236°С. Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-*d*₆), б, м.д.: 0.89 с (6H, 2CH₃), 0.91 c (6H, 2CH₃), 0.99 c (6H, 2CH₃), 1.11-1.16 м (4Н, 2СН₂), 1.45-1.52 м (2Н, 2СН₂), 1.80–1.88 м (4Н, 2СН₂), 2.03–2.11 м (2Н, 2СН₂), 2.72-2.79 м (2Н, 2СН), 4.38-4.45 м (1Н, СН), 5.53 с (3H, 3NH), 5.91 д (2H, 2O-CH-NH, J 7.8 Гц). Массспектр, m/z (I_{0TH} , %): 336 (32.9) $[M - C_9H_{13}O_2]^+$, 170 (29.1) $[C_9H_{13}O_2-NH_2]^+$, 136 (96.7), 110 (100). Найдено, %: C 61.17; H 7.85; N 11.40. $C_{25}H_{38}N_4O_6$. Вычислено, %: C 61.21; H 7.81; N 11.42. M 490.59.

1-(транс-Циклогексил-4-оксибензойная кислота)-3-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)мочевина (4а). К 0.2 г (1.48 ммоль) бишикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата (2b) в 5 мл безводного ДМФА прибавляли 0.4 г (1.70 ммоль) транс-4-амино-циклогексилоксибензойной кислоты и 0.37 г (3.6 ммоль, 0.5 мл) триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 10 мл 1н HCl, смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.47 г (85%), т.пл. 143-144°С. Спектр ЯМР ¹Н (DMSOd₆), δ, м.д.: 0.53 д.т (1Н, эндо-СН–СН₂–СН–NH, J₁ 11.7 Гц, J₂ 3.2 Гц), 1.10 д.т (1Н, экзо-СН–СН₂–СН– NH, J₁ 11.9 Гц, J₂ 3.4 Гц), 1.18–1.23 м (4H, 2CH₂), 1.28 к (2H, эндо-CH₂, J 8.3 Гц), 1.47 к (2H, экзо-СН₂, J 8.4 Гц), 1.78–1.84 м (1Н, эндо-С<u>Н</u>–СН–NН), 1.83-1.89 м (4H, 2CH₂), 1.99-2.06 м (1H, экзо-С<u>Н</u>-CH–NH), 2.59 с (1H, эндо-CH–CH₂–CH–NH), 2.74 с (1Н, экзо-СН-СН2-СН-NН), 2.76 с (1Н, эндо-СН-CH2-CH-NH), 2.79 с (1Н, экзо-CH-CH2-CH-NH), 3.39–3.45 м (1H, эндо-СН–NH), 4.12–4.18 м (1H, экзо-СН-NН), 4.38-4.45 м (2Н, 2СН), 5.28 уш.с (1H, эндо-NH), 5.70 уш.с (1H, экзо-NH), 5.98 к (1H, эндо-CH=CH–CH–CH–NH, J 2.8 Гц), 5.95 уш.с (1H, NH), 6.04 к (1H, экзо-С<u>Н</u>=СН–СН–СН–NH, J 2.8 Гц), 6.12 к (1H, эндо-CH=CH–CH–CH–NH, J 2.8 Гц), 6.32 к (1H, экзо-CH=CH–CH–CH–NH, J 2.9 Гц), 7.03 д (2H, 2CH_{аром}), 7.86 д (2H, 2CH_{аром}, *J* 8.6 Гц), 12.60 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-d₆), δ, м.д.: 29.77 (2CH_{2циклогексан}), 30.35 (2CH_{2циклогексан}), 34.33 (эндо-<u>C</u>H₂-CH-NH), 35.24 (экзо-<u>C</u>H₂-CH-NH), 40.32 (эндо-СН-СН2-СН-NН), 42.04 (экзо-СН-СН2-CH-NH), 45.58 (эндо-CH-NH), 46.05 (экзо-CH-NH), 47.07 д (<u>С</u>Н–NH_{циклогексан}, J 16.3 Гц), 48.00 (эндо- + экзо-<u>С</u>Н_{2мост}), 48.94 (эндо-<u>С</u>Н-СН–NН), 49.57 (экзо-<u>С</u>Н–СН–NН), 74.45 д (<u>С</u>Н–О_{циклогексан}, *J* 7.5 Гц), 115.12 (2CH_{abom}), 122.68 (<u>C</u>-COOH), 131.41 (2CH_{abom}), 132.12 (эндо-СН=СН), 134.87 (эндо-СН=СН), 138.34 (экзо-<u>С</u>Н=СН), 138.77 (экзо-СН=<u>С</u>Н), 157.18 [NH-<u>С</u>(О)-NH], 161.15 (<u>С</u>-О_{аром}), 167.02 (<u>С</u>ООН). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 370 (10.1) [*M*]⁺, 305 (28.0) $[M - циклопентен]^+$, 178 (34.9) $[(CH_3)_2CH-O-$ Ph-COOH]⁺, 138 (41.8) [HO-Ph-COOH]⁺, 113 (49.8) [NH–C₆H₁₀–O]⁺, 66 (91.6), 43 (100). Найдено, %: С 68.11; Н 7.03; N 7.60. С₂₁Н₂₆N₂O₄. Вычислено, %: С 68.09; H 7.07; N 7.56. M 370.44.

1-(Адамант-2-ил)-3-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)мочевина (4b) получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.48 ммоль) изоцианата **2b**, 0.28 г (1.49 ммоль) гидрохлорида 2-аминоадамантана и 0.37 г (3.6 ммоль, 0.5 мл) триэтиламина в 5 мл безводного ДМФА. Выход 0.39 г (93%). т.пл. 263-264°С. Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.52 д.т (1H, эндо-CH–CH₂–CH–NH, J₁ 11.7 Гц, J₂ 3.2 Гц), 1.07 д.т (1H, экзо-СН–СН₂–СН–NH, J₁ 11.9 Гц, J₂ 3.4 Гц), 1.28 к (2Н, эндо-CH₂, J 8.3 Гц), 1.40 к (2Н, экзо-СН₂, J 8.4 Гц), 1.47–1.80 м (14H, Ad), 1.78– 1.84 м (1Н, эндо-С<u>Н</u>-СН-NН), 2.02-2.08 м (1Н, экзо-СН-СН-NH), 2.57 с (1Н, эндо-СН-СН2-СН-NH), 2.75 с (1H, экзо-CH-CH2-CH-NH), 2.79 с (1H, эндо-СН--СН2--СН--NH), 2.84 с (1H, экзо-СН--СН2--CH-NH), 3.39-3.44 м (1Н, эндо-CH-NH), 3.65 т (1H, Ad, J 10.4 Гц), 4.12–4.18 м (1H, экзо-CH–NH), 5.41 д (1Н, эндо-NH, J 8.4 Гц), 5.96 д (1Н, экзо-NH, J 8.4 Гц), 5.98 к (1H, эндо-CH=CH-CH-CH-NH, J 2.8 Гц), 6.03 д (1Н, NH-Ad, J 8.5 Гц), 6.04 к (1Н, экзо-С<u>Н</u>=СН–СН–СН–NH, J 2.8 Гц), 6.11 к (1H, эндо-СН=СН-СН-СН-NH, Ј 2.8 Гц), 6.32 к (1Н, экзо-CH=CH-CH-CH-NH, J 2.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆), б, м.д.: 26.81 д (Ad, *J* 12.5 Гц), 31.23 т (Ad, J 7.5 Гц), 32.37 (Ad), 34.53 (эндо-СН₂-СН-NH), 35.33 (экзо-СН2-СН-NH), 36.96 д (Ad, J 7.5 Гц), 37.28 (Ad), 40.33 (эндо-СН–СН₂–СН–NH), 42.06 (экзо-СН-СН2-СН-NН), 45.62 (эндо-СН-NH), 46.09 (экзо-CH-NH), 48.02 (эндо- + экзо-СН_{2мост}), 48.88 (эндо-СН–СН–NН), 49.48 (экзо-СН– СН-NH), 52.68 д (NH-CH Ad, J 5.0 Гц), 132.20 (эндо-СН=СН), 134.85 (эндо-СН=СН), 138.31 (экзо-<u>C</u>H=CH), 138.70 (экзо-CH=<u>C</u>H), 157.07 д [NH-<u>С(О)</u>–NH, J 3.7 Гц]. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 286 (28.4) $[M]^+$, 221 (84.1) $[M - циклопентен]^+$, 135 (11.0) $[\mathrm{Ad}]^+$, 109 (9.5) $[M - \mathrm{AdNCO}]^+$, 79 (8.4), 66 (9.6), 43 (100). Найдено, %: С 75.52; Н 9.10; N 9.81. С₁₈Н₂₆N₂O. Вычислено, %: С 75.48; Н 9.15; N 9.78. *M* 286.41.

1-[(Адамант-1-ил)метил]-3-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)мочевина (4с) получена аналогично соединению 4а из 0.25 г (1.85 ммоль) изоцианата 2b, 0.31 г (1.87 ммоль) 1-аминометиладамантана и 0.145 г (1.43 ммоль, 0.2 мл) триэтиламина в 5 мл безводного ДМФА. Выход 0.45 г (82%), т.пл. 223–224°С. Спектр ЯМР ¹Н (DMSOd₆), δ, м.д.: 0.52 д.т (1Н, эндо-С<u>Н</u>–СН₂–СН–NH, J₁ 11.8 Гц, J₂ 3.3 Гц), 1.08 д.т (1Н, экзо-С<u>Н</u>–СН₂–СН– NH), 1.28 к (2Н, эндо-СН₂, J 8.4 Гц), 1.39 д (6H, Ad, J 9.5 Гц), 1.50 к (2Н, экзо-СН₂, J 8.4 Гц), 1.62 д.д (6H, Ad, J₁ 44.2 Гц, J₂ 11.8 Гц), 2.01–2.07 м (1H, эндо-СН-СН-NН), 2.57 с (1Н, эндо-СН-СН2-СН-NH), 2.64–2.73 м (1H, экзо-CH–CH–NH), 2.75 с (1H, экзо-СН-СН2-СН-NH), 2.78 с (1Н, эндо-СН-СН2-CH–NH), 2.85 с (1H, экзо-CH–CH₂–CH–NH), 3.11 с (2H, CH₂-Ad), 3.38-3.43 м (1H, эндо-CH-NH), 4.11-4.17 м (1Н, экзо-СН–NН), 5.30 д (1Н, эндо-NH, J 8.4 Гц), 5.60 т (1Н, эндо NH-CH₂-Ad, J 6.2 Гп). 5.69 т (1Н, экзо-NH-CH2-Ad, J 6.0 Гц), 5.96 д (1Н, экзо-NH, J 8.4 Гц), 5.96 к (1H, эндо-CH=CH-CH-СН-NH, J 3.3 Гц), 6.04 к (1H, экзо-CH=CH-CH-CH-NH, J 3.1 Гц), 6.11 к (1Н, эндо-СН=С<u>Н</u>-СН-СН-NH, J 2.8 Гц), 6.32 к (1Н, экзо-CH=CH-CH-CH-NH, J 3.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 27.77 (Ad), 33.42 д (Ad, J 8.8 Гц), 34.41 (эндо-СН₂-CH-NH), 35.21 (экзо-CH₂-CH-NH), 36.69 (Ad), 39.82 (NH-C Ad), 40.34 (эндо-СН-СН2-СН-NH), 42.06 (экзо-СН-СН2-СН-NН), 45.57 (эндо-СН-NH), 46.03 (экзо-CH-NH), 47.99 (эндо- + экзо-<u>CH_{2мост}</u>), 49.09 (эндо-<u>C</u>H–CH–NH), 49.66 (экзо-CH– CH-NH), 51.06 (NH-CH2-Ad), 132.20 (эндо-CH=CH), 134.85 (эндо-СН=<u>С</u>Н), 138.31 (экзо-<u>С</u>Н=СН), 138.70 (экзо-СН=<u>С</u>Н), 157.07 д [NH-<u>С</u>(О)-NH, J 3.7 Гц]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300 (16.3) $[M]^+$, 235 (95.9) $[M - \text{циклопентен}]^+$, 149 (5.4) $[\text{Ad-CH}_2]^+$, 135 (19.3) [Ad]⁺), 93 (8.1), 79 (8.6), 66 (10.8), 43 (100). Найдено, %: С 76.00; Н 9.35; N 9.36. С₁₉Н₂₈N₂O. Вычислено, %: С 75.96; Н 9.39; N 9.32. M 300.44.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис{3-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)мочевина} (5а) получена аналогично соединению 4а из 0.3 г (2.22 ммоль) изоцианата **2b**, 0.1 г (1.13 ммоль) 1,4-диаминобутана и 0.22 г (2.15 ммоль, 0.3 мл) триэтиламина в 5 мл безводного ДМФА. Выход 0.34 г (86%), т.пл. 248-249°С. Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.55 д.т (2Н, эндо-2С<u>Н</u>-СН₂-СН-NH, J₁ 11.8 Гц, J₂ 3.1 Гц), 1.12 д.т (2H, экзо-2CH-CH2-CH-NH, J1 11.9 Гц, J2 3.2 Гц), 1.28 к (4H, эндо-2CH₂, J 8.5 Гц), 1.31–1.37 м (4H, 2CH2-CH2-NH), 1.41 к (4H, экзо-2CH2, J 8.7 Гц), 1.46–1.52 м (2H, эндо-2CH–CH–NH), 2.01– 2.07 м (2Н, экзо-2С<u>Н</u>-СН-NН), 2.59 с (2Н, эндо-2CH-CH2-CH-NH), 2.74 с (2H, экзо-2CH-CH2-CH-NH), 2.77 с (2H, эндо-2CH-CH2-CH-NH), 2.86 с (2H, экзо-2CH-CH2-CH-NH), 2.92-3.01 м (4H, 2CH₂-CH₂-NH), 3.38-3.43 м (2H, эндо-2CH-NH), 4.10-4.17 м (21H, экзо-2CH-NH), 5.09 т (2H, эндо-2NH, J 7.0 Гц), 5.53 с (2H, эндо-2NH–CH₂), 5.62 с (2H, экзо-2NH-CH₂), 5.77 т (2H, экзо-2NH, J 7.0 Гц), 5.95 к (2H, эндо-2CH=CH–CH–CH–NH, J 3.0 Гц), 6.03 к (2H, экзо-2CH=CH–CH–CH–NH, J 3.0 Гц), 6.10 к (2H, эндо-2CH=CH-CH-CH-NH, J 3.0 Гц),

6.31 к (2H, экзо-2CH=CH–CH–CH–NH, J 3.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 27.66 д (NH-СН2-СН2-СН2-СН2-NH, J 5.0 Гц), 34.25 (эндо-СН2-СН-NH), 35.13 (экзо-СН₂-СН-NH), 39.00 д (NH-СH2-CH2-CH2-CH2-NH, J 12.5 Гц), 40.33 (эндо-CH-СН2-СН-NH). 42.04 (экзо-СН-СН2-СН-NH). 45.52 (эндо-СН–NН), 46.05 (экзо-<u>С</u>Н–NН), 48.00 (эндо- + экзо-СН_{2мост}), 49.07 (эндо-СН–СН–NН), 49.71 (экзо-СН-СН-NН), 132.10 (эндо-СН=СН), 134.89 (эндо-СН=СН), 138.32 (экзо-СН=СН), 138.69 (экзо-СН=<u>С</u>Н), 157.80 [NH-<u>С</u>(О)-NH]. Масс-спектр, *m/z* $(I_{\text{отн}}, \%)$: 358 (3.3) $[M]^+$, 292 (100) $[M - циклопентен]^+$, 250 (94.8) $[M - C_7H_{10}NH_2]^+$, 226 (19.3) [M -2циклопентен]⁺, 184 (11.7) [OCN-(CH₂)₄-NH-C(O)-NH-CH₂-CH₃]⁺, 66 (6.4). Найдено, %: С 61.05; Н 8.39; N 15.65. С₂₀Н₃₀N₄O₂. Вычислено, %: С 61.01; H 8.44; N 15.63. M 358.48.

1,1'-(Декан-1,10-диил)бис{3-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)мочевина)} **(5b)** получена аналогично соединению 4а из 0.5 г (3.7 ммоль) изоцианата **2b**, 0.3 г (1.75 ммоль) 1,10-диаминодекана и 0.36 г (3.59 ммоль, 0.5 мл) триэтиламина в 5 мл безводного ДМФА. Выход 0.63 г (82%), т.пл. 148–149°С. Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.52 д.т (2H, эндо-2CH-CH2-CH-NH, J1 11.6 Гц, J2 3.1 Гц), 1.10 д.т (2H, экзо-2CH-CH2-CH-NH, J1 12.0 Гц, J₂ 3.2 Гц), 1.24 уш.с (12Н, 6СН₂), 1.28 к (4Н, эндо-2СН₂, J 8.5 Гц), 1.31–1.37 м (4Н, 2СН₂– СH₂-NH), 1.41 к (4H, экзо-2СH₂, J 8.7 Гц), 1.46-1.51 м (2H, эндо-2CH-CH-NH), 2.00-2.07 м (2H, экзо-2СН-СН-NH), 2.57 с (2Н, эндо-2СН-СН2-СН-NH), 2.74 с (2H, экзо-2CH-CH2-CH-NH), 2.77 с (2H, эндо-2CH-CH2-CH-NH), 2.84 с (2H, экзо-2CH-С<u>H</u>₂-СH-NH), 2.92-3.01 м (4H, 2CH₂-С<u>H</u>₂-NH), 3.36-3.43 м (2Н, эндо-2С<u>Н</u>-NН), 4.10-4.16 м (21Н, экзо-2СН–NH), 5.25 д (2Н, эндо-2NH–CH₂, J 8.3 Гц), 5.63 т (2Н, эндо-2NH, J 5.3 Гц), 5.73 т (2Н, экзо-2NH, J 5.3 Гц), 5.95 д (2H, экзо-2NH–CH₂, J 8.3 Гц), 5.96 к (2H, эндо-2CH=CH–CH–CH–NH, J 3.0 Гц), 6.03 к (2H, экзо-2CH=CH–CH–CH–NH, J 3.0 Гц), 6.11 к (2H, эндо-2CH=C<u>H</u>-CH-CH-NH, J 3.0 Гц), 6.31 к (2Н, экзо-2СН=С<u>Н</u>-СН-СН-NH, Ј 3.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 26.45 [NH-(CH₂)₂-<u>C</u>H₂-(CH₂)₄-<u>C</u>H₂-(CH₂)₂-NH], 28.85 [NH-(CH₂)₃-<u>C</u>H₂-(CH₂)₂-<u>C</u>H₂-(CH₂)₃-NH], 29.05 [NH-(CH₂)₄--CH₂--(CH₂)₄--NH], 30.09 [NH--CH₂--CH₂--(CH₂)₆--CH₂--CH₂--NH], 34.22 (эндо--CH₂--CH--NH), 35.11 (экзо-CH₂-CH-NH), 39.15 д [NH-CH₂-(CH₂)₈-СН₂-NH, J 15.0 Гц], 40.32 (эндо-СН-СН₂-СН-NH), 42.03 (экзо-СН-СН2-СН-NН), 45.51 (эндо-СН-NH), 46.04 (экзо-CH-NH), 47.99 (эндо- + экзо<u>CH_{2мост}</u>), 49.05 (эндо-<u>C</u>H–CH–NH), 49.69 (экзо-<u>C</u>H– CH–NH), 132.08 (эндо-<u>C</u>H=CH), 134.889 (эндо-CH=<u>C</u>H), 138.32 (экзо-<u>C</u>H=CH), 138.70 (экзо-CH=<u>C</u>H), 157.80 [NH–<u>C</u>(O)–NH]. Масс-спектр, m/z($I_{\text{отн}}$, %): 442 (7.4) [M]⁺, 376 (81.1) [M – циклопентен]⁺, 334 (50.8) [M – C₇H₁₀NH₂]⁺, 310 (12.7) [M – 2циклопентен]⁺, 267 (30.1) [OCN–(CH₂)₁₀–NH–C(O)– NH–CH₂–CH₃]⁺, 242 (70) [H₂N–(CH₂)₁₀–NH–C(O)– NH–CH₂–CH₃]⁺, 199 (11.0) [OCN–(CH₂)₁₀–NH₂]⁺, 66 (92.5), 43 (100). Найдено, %: С 70.59; Н 9.53; N 12.70. С₂₆H₄₂N₄O₂. Вычислено, %: С 70.55; Н 9.56; N 12.66. M 442.64.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания на 2017–2019 гг. (проект 4.7491.2017/БЧ) и грант РФФИ (№ 18-43-343002, р мол а).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- 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
- Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. Chem. Rev. 2013, 113, 3516. doi 10.1021/cr100264t
- 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

- 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
- Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Rybakov V.B., Butov G.M., Hammock B.D. J. Fluor. Chem. 2019, 220, 48. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.02.005
- Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Дьяченко В.С. ЖОрХ. 2017, 53, 965. [Butov G.M., Burmistrov V.V., D'yachenko V.S. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 977.] doi 10.1134/S107042801707003X
- 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
- 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
- 11. Shen H.C., Hammock B.D. J. Med. Chem. 2012, 55, 1789. doi 10.1021/jm201468j
- Shishov D.V., Nurieva E.V., Zefirov N.A., Mamaeva A.V., Zefirova O.N. *Mendeleev Commun.* 2014, 24, 370. doi 10.1016/j.mencom.2014.11.021
- Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Питушкин Д.А. *ЖОрХ.* 2017, 53, 667. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Pitushkin D.A. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 673.] doi 10.1134/S1070428017050050
- Commarieu B., Claverie J.P. Chem. Sci. 2015, 6, 2172. doi 10.1039/c4sc03575e
- 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
- 16. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Питушкин Д.А., Мориссье К., Хэммок Б.Д. Изв. АН Сер. хим. 2015, 7, 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
- 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
- Лаврова Л.Н., Климова Н.В., Шмарьян М.И., Ульянова О.В., Вихляев Ю.И., Сколдинов А.П. *ЖОрХ.* 1974, 10, 761. [Lavrova L.N., Klimova N.V., Shmar'yan M.I., Ul'yanova O.V., Vikhlyaev Y.I., Skoldinov A.P. Zh. Org. Khim. 1974, 10, 761.]
- 19. Бутов Г.М., Першин В.В., Бурмистров В.В. Пат. 2440971 (**2010**). РФ. Б.И. **2012**, № 3.

Synthesis of Bicyclic Isocyanates and Bioisosteric 1,3-Disubstituted Ureas – Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors

V. V. Burmistrov^a, V. S. D'yachenko^{a, b, *}, E. V. Rasskazova^b, and G. M. Butov^a

^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 28, 2019; revised May 8, 2019; accepted May 30, 2019

(1*S*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptane-1-isocyanate and bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-isocyanate were prepared by the Curtius rearragement reaction from the corresponding carboxylic acids. Two series of bioisosteric 1,3-disubstituted ureas – potential human soluble epoxide hydrolase inhibitors were synthesized from the reported isocyanates with 74–93% yield.

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