

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: IV.¹ 1-(БИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТ-5-ЕН-2-ИЛ)-3-(ФТОР, ХЛОРФЕНИЛ) МОЧЕВИНЫ

© 2020 г. Д. А. Питушкин^{a, b}, В. В. Бурмистров^{a, b}, Г. М. Бутов^{a, b, *}

^a ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ, 400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина 28

^b ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ, 404121, Россия, Волгоградская обл., г. Волжский, ул. Энгельса 42а

*e-mail: butov@post.volpi.ru

Поступила в редакцию 13 апреля 2020 г.

После доработки 23 апреля 2020 г.

Принята к публикации 26 апреля 2020 г.

Реакцией бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата с фтор- и хлорзамещенными анилинами синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих в своей структуре бициклическую липофильную группу природного происхождения. Выходы целевых продуктов составили 25–68%. Синтезированные мочевины являются перспективными ингибиторами репликации РНК-вирусов и растворимой эпоксидгидролазы человека.

Ключевые слова: природные соединения, бицикло[2.2.1]гепт-5-ен, изоцианат, мочевина, галогенсодержащие анилины, растворимая эпоксидгидролаза, коронавирус, SARS-CoV.

DOI: 10.31857/S0514749220080029

Изоцианаты представляют интерес как перспективные промежуточные соединения для синтеза биологически активных веществ. Синтезированные на их основе мочевины являются универсальными строительными блоками для синтеза разнообразных гетероциклических соединений и обладают широким спектром биологически активных свойств [2]. Например, 2-[4'-(3-фенилуреидо)-(1,1'-бифенил)-4-карбонил]циклопентан-1-карбоновая кислота, показала активность против репликации ротавирусов в клетках и рассматривается как потенциальное противовирусное средство [3]. Серия 1,3,3-тризамещенных мочевины [этил 2-(4-R-1,4-дiazепан-1-карбоксамидо)бензоаты] исследована в роли ингибиторов репликации

РНК-вирусов, в том числе и коронавируса SARS-CoV, показала активность (снижение скорости репликации до 7.97% от контрольной при концентрации 250 мкмоль/л), что делает эти соединения потенциальными противовирусными препаратами в отношении РНК-вирусов, таких как SARS-CoV, ВИЧ-1 и других вызывающих ОРВИ вирусов [4]. Уреидотиофены, содержащие в своей структуре уреидную группу, связанную с бензольным кольцом, проявили себя как мощные ингибиторы РНК-полимеразы с антибактериальной активностью против штаммов *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (MIC = 1 и 0.25 мкг/мл соответственно) [5]. В последние годы 1,3-дизамещенные мочевины с высоколипофильной группой активно исследуются как ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы человека [6].

¹ Сообщение III см. [1].

Растворимая эпоксидгидролаза человека (sEH) – фермент, участвующий в метаболизме эпоксижирных кислот до соответствующих vicinaльных диолов посредством каталитического присоединения молекулы воды, является перспективной мишенью в терапии гипертонических, воспалительных и болевых состояний [7]. Ингибирование этого фермента оказывает положительный эффект при лечении гипертонии и заболеваний почек [8].

Существенными недостатками известных ингибиторов sEH является быстрый метаболизм под действием цитохрома P450 и плохая растворимость в воде [9]. Однако, высокая липофильность одного из фрагментов молекулы мочевины является необходимым требованием для достижения высокой ингибирующей активности в отношении sEH [10].

Потенциальным решением вышеописанной проблемы предполагается создание мочевины, в состав которого входит природный фрагмент – бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2 (норборненовый), обнаруженный в структурах соединений, содержащихся в смоле сандалового дерева [11], сосновой смоле [12] в коре и почках березы [13]. Проведенные исследования метаболизма сульфанилмочевины, в структуру которой входит указанный фрагмент, показали, что время полувыведения соединения из плазмы человека составляет 6 ч [14]. В этой связи, мочевины, содержащие норборненовый фрагмент, могут рассматриваться как перспективные соединения для дальнейших исследований в качестве устойчивых к метаболизму, обладающих низкой цитотоксичностью и высокой биологической активностью, ингибиторов репликации РНК-вирусов и растворимой эпоксидгидролазы человека.

Для синтеза ингибиторов использовали реакцию бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата **2**

с галогенсодержащими анилинами. Изоцианат **2** пытались получить по реакции Дильса–Альдера между циклопентадиеном и винилизоцианатом, однако продукт был получен лишь в следовых количествах [15]. Фосгенирование 2-норборниламины или нагревание 1-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил мочевины в этиленгликоле в присутствии КОН позволило получить изоцианат **2** с выходами до ~70% [16]. Известны три способа синтеза изоцианата **2** по реакции Курциуса из бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновой кислоты **1**: 1) кипячение хлорангидрида кислоты **1** с азидом натрия в осушенном ксилоле с выходом 47% [17]; 2) взаимодействие кислоты **1** с этилхлорформиатом с последующим добавлением азид натрия при -20°C , выделением азид кислоты **1** и кипячением его в этилацетате без указания выхода [18]; 3) обработка кислоты **1** хлористым тионилем с последующим добавлением полученного хлорангидрида к кипящей суспензии азид натрия в толуоле с выходом 83% [19]. Описанные в литературе методы требуют применения токсичных реагентов, таких как фосген, этилхлорформиат или хлористый тионил.

Предлагаемый в данной работе метод синтеза изоцианата **2** (схема 1) лишен большинства описанных выше недостатков, а кроме того, позволяет вводить азидную группу в молекулу карбоновой кислоты в одну стадию, минуя образование хлорангидрида, что значительно сокращает время реакции.

Изоцианат **2** был получен действием дифенилфосфорил азид (ДФФА) на бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновую кислоту (**1**) в толуоле при перемешивании, в присутствии эквимолярного количества триэтиламина при температуре 110°C в течение 2 ч.

Схема 1.

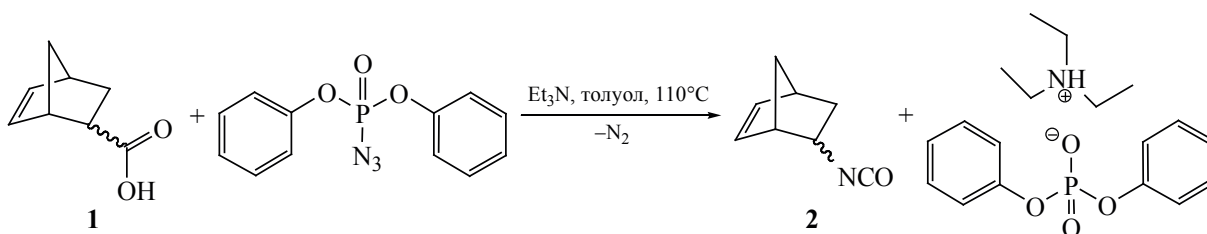
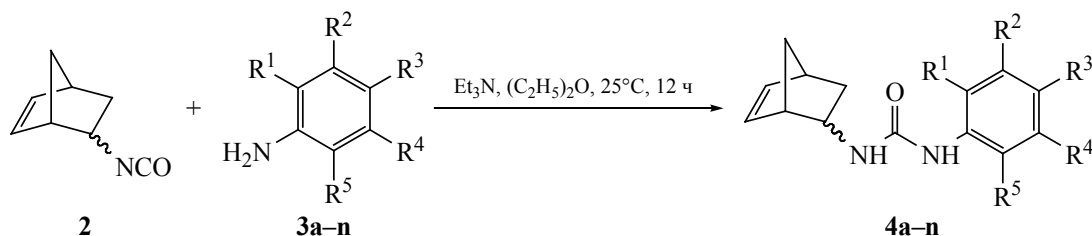


Схема 2.



$\text{R}^2 = \text{F}, \text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**4a**); $\text{R}^3 = \text{F}, \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**4b**); $\text{R}^2 = \text{Cl}, \text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**4c**);
 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{F}, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**4d**); $\text{R}^1 = \text{R}^5 = \text{F}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ (**4e**); $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{F}, \text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**4f**);
 $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{F}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**4g**); $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{F}, \text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**4h**); $\text{R}^1 = \text{Cl}, \text{R}^3 = \text{F}, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**4i**);
 $\text{R}^2 = \text{Cl}, \text{R}^3 = \text{F}, \text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**4j**); $\text{R}^1 = \text{F}, \text{R}^2 = \text{Cl}, \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**4k**);
 $\text{R}^2 = \text{F}, \text{R}^3 = \text{Cl}, \text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**4l**); $\text{R}^1 = \text{F}, \text{R}^3 = \text{Cl}, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ (**4m**);
 $\text{R}^2 = \text{Cl}, \text{R}^5 = \text{F}, \text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ (**4n**).

Окончание реакции контролировали по завершению выделения азота из реакционной массы. Растворитель отгоняли под вакуумом и продукт **2** отделяли от образовавшейся соли триэтиламина диэтиловым эфиром.

Для повышения выхода изоцианата **2** нами был опробован альтернативный способ ввода ДФФА в реакционную массу. Так, вместо его прикапывания к реакционной массе при 110°C в течение 30 мин, ДФФА был введен одновременно и полностью при комнатной температуре. Установлено, что новый метод ввода ДФФА не оказывает существенного влияния на выход изоцианата **2**, однако значительно упрощает процедуру синтеза.

На основе изоцианата **2**, взаимодействием с галогенанилинами **3a-n** была получена серия мочевины **4a-n** (схема 2). Подбор галогенанилинов проводился таким образом, чтобы получить зависимость активности мочевины от положения атомов F и (или) Cl и от количества атомов галогенов.

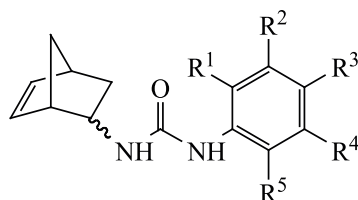
Следует отметить, что использование методики синтеза и выделения мочевины, содержащих адамантильный радикал, где в качестве растворителя использовался ДМФА, в данном случае оказалось невозможно. В этой связи реакцию проводили в среде безводного диэтилового эфира в присутствии триэтиламина при комнатной температуре в течение 12 ч.

В предыдущем способе выделения мочевины по окончании реакции, не удаляя ДМФА, в реак-

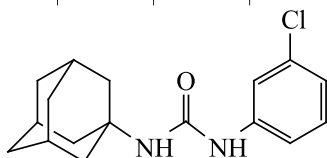
ционную массу добавляли 1 н раствор соляной кислоты. В результате выпадал осадок мочевины, который впоследствии отфильтровывали и промывали водой [7]. В этой работе попытки выделить соединения **4f**, **h** и **i** из реакционной массы методом, изложенным выше, не увенчались успехом. Увеличение объема раствора соляной кислоты, прилитого к реакционной массе, повышение концентрации соляной кислоты, а также удаления ДМФА при пониженном давлении не принесло положительных результатов. В процессе выделения образовывалась не смешивающаяся с водой жидкая фаза, из которой не представлялось возможным выделить целевые соединения в достаточных количествах. Предположительно, данный эффект возникает вследствие высокой растворимости образовавшихся в ходе реакции мочевины в ДМФА, по сравнению с их адамантилсодержащими аналогами. В случае, когда в качестве растворителя использовали диэтиловый эфир, после удаления растворителя и добавлении 1 н раствора HCl, из реакционной массы выпадал осадок целевой мочевины, который отфильтровывали и промывали дистиллированной водой.

Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных мочевины **4a-n** представлены в табл. 1.

Коэффициент липофильности для синтезированных соединений **4a-n** находится в пределах 3.10–3.73, что с большим запасом удовлетворяет правилу Липински [21] и в среднем на 1.5 единицы ниже, чем у аналогичных адамантилсодержащих аналогов.

Таблица 1. Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **4a–n** и их аналогов.

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Mr | <i>t</i> _{пл.} , °C | LogP ^a | Выход, % |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|------------------------------|-------------------|----------|
| 4a | H | F | H | H | H | 246 | 181–182 | 3.10 | 50 |
| 4b | H | H | F | H | H | 246 | 167–168 | 3.12 | 60 |
| 4c | H | Cl | H | H | H | 262 | 133–134 | 3.61 | 47 |
| 4d | F | H | F | H | H | 264 | 121–122 | 3.21 | 39 |
| 4e | F | H | H | H | F | 264 | 170–171 | 3.19 | 26 |
| 4f | H | F | F | H | H | 264 | 143–144 | 3.21 | 61 |
| 4g | F | H | H | F | H | 264 | 146–147 | 3.21 | 47 |
| 4h | H | F | H | F | H | 264 | 143–144 | 3.21 | 29 |
| 4i | Cl | H | F | H | H | 280 | 135–136 | 3.71 | 35 |
| 4j | H | Cl | F | H | H | 280 | 188–189 | 3.73 | 68 |
| 4k | F | Cl | H | H | H | 280 | 201–202 | 3.70 | 25 |
| 4l | H | F | Cl | H | H | 280 | 93–94 | 3.73 | 65 |
| 4m | F | H | Cl | H | H | 280 | 147–148 | 3.73 | 41 |
| 4n | H | Cl | H | H | F | 280 | 195–196 | 3.73 | 27 |
| | | | | | | 304 | 160–161 [20] | 5.02 | 73 [20] |



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

Снижение температуры плавления положительно влияет на свойства мочевины, так как упрощает приготовление лекарственных форм [22]. Температура плавления мочевины **4a–n** зависит от количества заместителей в ароматическом кольце, их расположения и от природы атомов галогена. Замена атома фтора в положении 3 на хлор (соединения **4a** и **4c**) снижает температуру плавления на 48°C (181 и 133°C соответственно). Наличие в ароматическом кольце двух фторных заместителей снижает температуру плавления мочевины **4d–h** на 11–60°C по сравнению с соединением **4b**. Расположение атома фтора в положении 4 (**4b**)

снижает температуру плавления на 14°C в сравнении с соединением **4a**, где атом фтора находится в положении 3. Введение второго атома фтора в положение 2 при наличии атома фтора в положении 4 (соединение **4d**) снижает температуру плавления на 47°C в сравнении с соединением **4b**, а при введении атома фтора в положение 3 (соединение **4f**) снижает температуру плавления на 24°C.

При замене атома фтора в положении 3 ароматического кольца на атом хлора, при наличии второго атома фтора (соединения **4j**, **4k** и **4n**), температура плавления повышается на 7–20°C в сравнении с соединением **4a**, а при замене атома фтора на атом

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 56 №8 2020

хлора в положении 4 при тех же условиях (соединения **4l** и **m**), напротив, приводит к снижению температуры плавления на 20–73°C по сравнению с температурой плавления соединения **4b**. Введение атома хлора в положение 2 ароматического кольца (соединение **4i**) снижает температуру плавления на 32°C в сравнении с монофторзамещенным соединением **4b**.

Сравнивая температуру плавления соединения **4c** с его адамантановыми аналогами, можно отметить, что введение бицикло[2.2.1]гепт-5-енового фрагмента снижает температуру плавления на 27°C в сравнении с адамантильным [20] и на 56°C 4 в сравнении с 4-оксоадамантильным [23] фрагментами соответственно.

В целом, наличие двух заместителей фтора в ароматическом кольце положительно влияет на снижении температуры плавления. При наличии двух заместителей – атома фтора и хлора в ароматическом кольце, предпочтительно наличие хлора в положении 2 и 4, при этом положение фтора не так принципиально. Замещение же хлора на фтор в положении 3 ароматического кольца, напротив, повышает температуру плавления.

Так как исходный изоцианат **2** состоит из *эндо*- и *экзо*-изомеров, то и полученные на его основе мочевины также представляют собой смесь двух изомеров. В спектрах ЯМР ^1H *эндо*- и *экзо*-изомеры имеют существенные различия в химических сдвигах. Так сигнал протона NH ближней к бициклическому фрагменту находится в области 5.28–6.38 м.д. для *экзо*-изомера и в области 6.35–7.12 м.д. для *эндо*-изомера и в среднем разница между сигналами для разных изомеров составляет

0.7 м.д. Сигнал протона NH ближней к ароматическому кольцу находится в области 7.69–8.96 м.д. для *экзо*-изомера и в области 7.62–8.88 м.д. для *эндо*-изомера, однако разница между сигналами для разных изомеров закономерно значительно ниже и составляет 0.08 м.д. В спектрах ^{19}F для соединений **4d**, **g**, **h**, **i** также наблюдается присутствие парных сигналов, соответствующих *экзо*- и *эндо*-изомерам. Разница между сдвигами атомов фтора для *экзо*- и *эндо*-изомеров составляет 0.31–2.13 м.д.

Интересной особенностью полученных мочевины **4a–n** в отличие от их адамантилсодержащих аналогов является их стабильность при исследовании методом хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Ранее нами было показано, что адамантилсодержащие 1,3-дизамещенные мочевины разрушаются в инжекторе газового хроматографа при температуре 250°C [24]. На хроматограммах несимметричных адамантилсодержащих мочевины присутствуют 4 пика, которые по масс-спектрам соответствуют аминам и изоцианатам, образующимся при расщеплении мочевиной группы по двум возможным направлениям (схема 3). Пики, которые бы по молекулярным и осколочным ионам соответствовали адамантилсодержащим мочевинам, в условиях газовой хроматографии не обнаруживаются и для их детектирования необходимо применять либо прямой ввод образцов в масс-спектрометр, либо жидкостную хроматографию (ВЭЖХ).

Однако в случае мочевины, содержащих бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ильный фрагмент (кроме мочевины **4c**, **j**, **l**), на хроматограммах присутствуют два пика с молекулярными и осколочными ио-

Схема 3.

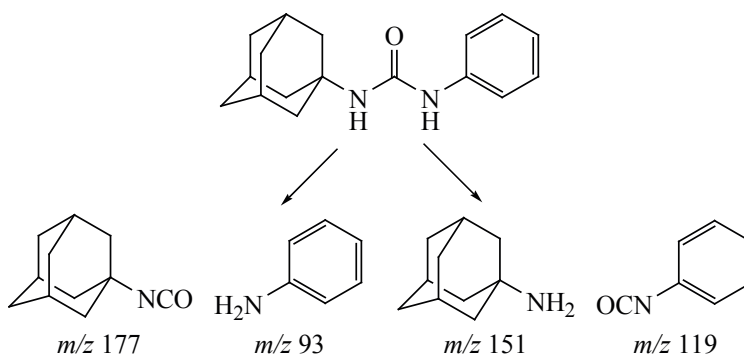
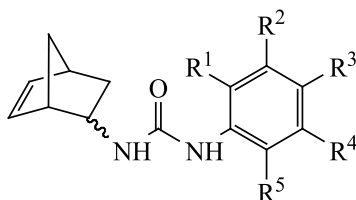


Таблица 2. Данные хромато-масс-спектрометрического исследования мочевины **4a–n**.

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Время выхода эндо/экзо, мин | Характерные ионы |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------|---|
| 4a | H | F | H | H | H | 18.320/18.596 | 246 [M] ⁺ , 180 [F-Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH ₂] ⁺ , 137 [F-Ph-NCO], 111 [F-Ph-NH ₂] ⁺ |
| 4b | H | H | F | H | H | 18.116/18.387 | 246 [M] ⁺ , 180 [F-Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH ₂] ⁺ , 137 [F-Ph-NCO], 111 [F-Ph-NH ₂] ⁺ |
| 4d | F | H | F | H | H | 17.154/17.433 | 264 [M] ⁺ , 198 [F ₂ -Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH ₂] ⁺ , 155 [F ₂ -Ph-NCO], 129 [F ₂ -Ph-NH ₂] ⁺ |
| 4e | F | H | H | H | F | 17.094/17.321 | 264 [M] ⁺ , 198 [F ₂ -Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH ₂] ⁺ , 155 [F ₂ -Ph-NCO], 129 [F ₂ -Ph-NH ₂] ⁺ |
| 4f | H | F | F | H | H | 18.375/18.673 | 264 [M] ⁺ , 198 [F ₂ -Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH ₂] ⁺ , 155 [F ₂ -Ph-NCO], 129 [F ₂ -Ph-NH ₂] ⁺ |
| 4g | F | H | H | F | H | 17.524/17.833 | 264 [M] ⁺ , 198 [F ₂ -Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH ₂] ⁺ , 155 [F ₂ -Ph-NCO], 129 [F ₂ -Ph-NH ₂] ⁺ |
| 4h | H | F | H | F | H | 18.148/18.445 | 264 [M] ⁺ , 198 [F ₂ -Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH ₂] ⁺ , 155 [F ₂ -Ph-NCO], 129 [F ₂ -Ph-NH ₂] ⁺ |
| 4i | Cl | H | F | H | H | 18.608/18.871 | 280 [M] ⁺ , 214 [FCl-Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH ₂] ⁺ , 171 [FCl-Ph-NCO], 145 [FCl-Ph-NH ₂] ⁺ |
| 4k | F | Cl | H | H | H | 19.554/19.815 | 280 [M] ⁺ , 214 [FCl-Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH ₂] ⁺ , 171 [FCl-Ph-NCO], 145 [FCl-Ph-NH ₂] ⁺ |
| 4m | F | H | Cl | H | H | 19.255/19.526 | 280 [M] ⁺ , 214 [FCl-Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH ₂] ⁺ , 171 [FCl-Ph-NCO], 145 [FCl-Ph-NH ₂] ⁺ |
| 4n | H | Cl | H | H | F | 19.424/19.705 | 280 [M] ⁺ , 214 [FCl-Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH ₂] ⁺ , 171 [FCl-Ph-NCO], 145 [FCl-Ph-NH ₂] ⁺ |

нами, соответствующими *эндо*- и *экзо*-изомерам исследуемой мочевины. Ниже представлены данные по времени выхода мочевины **4a–n** из колонки хроматографа и характерные осколочные ионы, образующиеся под действием электронного удара (табл. 2).

В мягких условиях получена серия 1-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-*R*-дизамещенных мочевины, где *R* – галогенсодержащая ароматическая группа. Коэффициент липофильности синтезированных соединений в среднем на 1.5 единицы меньше, чем у их аналогов, содержащих адаман-

тильный фрагмент [1]. Таким образом, замена адамантового фрагмента молекулы ингибитора на норборненовую, позволяет снизить липофильность 1,3-дизамещенных мочевины. Полученные соединения будут исследованы в качестве ингибиторов репликации РНК-вирусов и растворимой эпиксидгидролазы человека.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 3-хлоранилин (99%, CAS 108-42-9), 3-хлор-4-фторанилин (98%, CAS 367-21-5), триэтиламин (BioUltra ≥99.5%, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2) производства

фирмы «Sigma-Aldrich»; 4-фторанилин (99%, CAS 371-40-4), 2,4-дифторанилин (99%, CAS 367-25-9), 2,6-дифторанилин (98%, CAS 5509-65-9), 3,4-дифторанилин (98+%, CAS 3863-11-4), 2-хлор-4-фторанилин (97%, CAS 2106-02-7), 4-хлор-2-фторанилин (98%, CAS 57946-56-2), 5-хлор-2-фторанилин (97%, CAS 2106-05-0), 2,5-дифторанилин (98%, CAS 367-30-6) производства фирмы «Alfa Aesar»; 3-фторанилин (98%, CAS 372-19-0) производства фирмы «abcg»; 3-хлор-2-фторанилин (98%, CAS 2106-04-9), 4-хлор-3-фторанилин (98%, CAS 367-22-6) производства фирмы «J&K»; 3,5-дифторанилин (98%, CAS 372-39-4) производства фирмы «Fluorochem» использовали без очистки.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 5975/MSD 7820» (Agilent Technologies, США). Капиллярная кварцевая колонка 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, ионизация методом электронного удара; спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F зарегистрированы на спектрометре «Bruker DRX500» (Bruker, США) 500.13, 125.76 и 470.59 МГц соответственно в растворителе DMSO- d_6 ; химические сдвиги ^1H приведены относительно SiMe₄. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США).

Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианат (2). К 5.0 г (36.23 ммоль) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновой кислоты растворенной в 50 мл толуола прибавляли 5.24 мл (36.23 ммоль) триэтиламина и 10.46 г (38.03 ммоль) дифенилфосфорилата. Реакционную массу медленно нагревали до кипения при перемешивании и кипятили 2 ч. Окончание реакции контролировали по завершению выделения азота из реакционной массы. Спустя 2 ч реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и отгоняли растворитель при пониженном давлении. В результате получали маслообразную жидкость желтого цвета, из которой продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (2×15 мл). После отгонки эфира под вакуумом

получали прозрачную маслянистую жидкость. Выход 3.45 г (70%). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.52 д.т (1H, *эндо* $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NCO}$, J_1 11.7, J_2 3.2 Гц), 1.07 д.т (1H, *экзо* $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NCO}$, J_1 11.9, J_2 3.4 Гц), 1.28 к (2H, *эндо* CH_2 , J 8.3 Гц), 1.40 к (2H, *экзо* CH_2 , J 8.4 Гц), 1.78–1.84 м (1H, *эндо* $\text{CH}-\text{CH}-\text{NCO}$), 2.02–2.08 м (1H, *экзо* $\text{CH}-\text{CH}-\text{NCO}$), 2.57 с (1H, *эндо* $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NCO}$), 2.75 с (1H, *экзо* $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NCO}$), 2.79 с (1H, *эндо* $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NCO}$), 2.84 с (1H, *экзо* $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NCO}$), 3.39–3.44 м (1H, *эндо* $\text{CH}-\text{NCO}$), 4.12–4.18 м (1H, *экзо* $\text{CH}-\text{NCO}$), 5.98 к (1H, *эндо* $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{NCO}$, J 2.8 Гц), 6.04 к (1H, *экзо* $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{NCO}$, J 2.8 Гц), 6.11 к (1H, *эндо* $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{NCO}$, J 2.8 Гц), 6.32 к (1H, *экзо* $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{NCO}$, J 2.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д.: 36.71 (*эндо* $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NCO}$), 37.18 (*экзо* $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NCO}$), 41.13 (*эндо* $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NCO}$), 42.74 (*экзо* $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NCO}$), 45.93 (*эндо* $\text{CH}-\text{NCO}$), 47.80 (*экзо* $\text{CH}-\text{NCO}$), 48.09 (*эндо* CH_2 мост), 50.18 (*экзо* CH_2 мост), 52.95 (*эндо* $\text{CH}-\text{CH}-\text{NCO}$), 53.38 (*экзо* $\text{CH}-\text{CH}-\text{NCO}$), 131.43 (*эндо* NCO), 133.32 (*экзо* NCO), 139.66 (2C, *эндо* $\text{CH}=\text{CH}$), 139.89 (2C, *экзо* $\text{CH}=\text{CH}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 135 (2.0) [M]⁺, 120 (4.0) [$M - \text{CH}_3$]⁺, 107 (12.0) [$M - 2\text{CH}_2$]⁺, 93 (10.0) [$M - \text{NCO}$]⁺, 66 (100) [$M - \text{CH}_2-\text{CH}-\text{NCO}$]⁺. Найдено, %: C 71.12; H 6.67; N 10.39. C₈H₉NO. Вычислено, %: C 71.09; H 6.71; N 10.36. M 135.16.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(3-фторфенил) мочевины (4а). К 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата (2) в 5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.164 г (1.48 ммоль) 3-фторанилина (3а) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении и в реакционную массу добавляли 5 мл 1 н HCl и перемешивали еще 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.18 г (50%), т.пл. 181–182°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.62 д.т (1H, *эндо* $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}$, J_1 11.8, J_2 3.2 Гц), 1.06 д.т (1H, *экзо* $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}$, J_1 12.0, J_2 3.4 Гц), 1.34 к (2H, *эндо* CH_2 , J 8.4 Гц), 1.57 к (2H, *экзо* CH_2 , J 8.4 Гц), 2.12 д.д.д (1H, $\text{CH}-\text{CH}-\text{NH}$, J_1 12.2, J_2 8.8, J_3 3.8 Гц), 2.68 с (1H, *эндо* $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}$), 2.80 с (1H, *экзо* $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}$), 2.84 с (1H, *эндо* $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-$

NH), 2.93 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 3.46–3.51 м (1H, *эндо* CH–NH), 4.24 гептет (1H, *экзо* CH–NH, *J* 3.9 Гц), 5.74 д (1H, *экзо* NH, *J* 8.2 Гц), 6.03 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.3 Гц), 6.08 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.1 Гц), 6.17 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 2.8 Гц), 6.38 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.0 Гц), 6.42 д (1H, *эндо* NH, *J* 7.2 Гц), 6.65–6.70 м (1H, 6-Н Ph), 6.94 д (1H, 4-Н Ph, *J* 8.1 Гц), 7.22 к (1H, 5-Н Ph, *J* 7.1 Гц), 7.41–7.46 м (1H, 2-Н Ph), 8.44 с (1H, *эндо* NH–Ph), 8.52 с (1H, *экзо* NH–Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: –112.41. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 246 (6.5) [M]⁺, 180 (66.7) [F–Ph–NH–C(O)–NH–CH=CH₂]⁺, 137 (34.0) [F–Ph–NCO]⁺, 111 (100), [F–Ph–NH₂]⁺. Найдено, %: С 68.30; Н 6.15; N 11.34; F 7.68. C₁₄H₁₅FN₂O. Вычислено, %: С 68.28; Н 6.14; N 11.37; F 7.71. *M* 246.29.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(4-фторфенил) мочевины (4b). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2-изоцианата (**2**), 0.164 г (1.48 ммоль) 4-фторанилина (**3b**) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Выход 0.221 г (60%), т.пл. 167–168°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.61 д.т (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 11.8, *J*₂ 3.2 Гц), 1.19 д.т (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 12.0, *J*₂ 3.4 Гц), 1.33 к (2H, *эндо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 1.57 к (2H, *экзо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 2.12 д.д.д (1H, CH–CH–NH, *J*₁ 12.2, *J*₂ 8.8, *J*₃ 3.8 Гц), 2.68 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.80 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 2.83 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.92 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 3.47–3.52 м (1H, *эндо* CH–NH), 4.24 гептет (1H, *экзо* CH–NH, *J* 3.9 Гц), 5.67 д (1H, *экзо* NH, *J* 8.3 Гц), 6.04 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.3 Гц), 6.08 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.1 Гц), 6.16 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 2.8 Гц), 6.35 д (1H, *эндо* NH, *J* 7.2 Гц), 6.38 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.0 Гц), 7.02–7.07 м (2H, 3,5-Н Ph), 7.34–7.41 м (2H, 2,6-Н Ph), 8.25 с (1H, *эндо* NH–Ph), 8.33 с (1H, *экзо* NH–Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 34.30 (*эндо* CH₂–CH–NH), 35.15 (*экзо* CH₂–CH–NH), 40.41 (*эндо* CH–CH₂–CH–NH), 42.09 (*экзо* CH–CH₂–CH–NH), 45.62 (*эндо* CH–NH), 45.98 (*экзо* CH–NH), 47.89 (2С, *эндо* + *экзо* CH₂ мост), 48.95 (*эндо* CH–CH–NH), 49.64 (*экзо* CH–CH–NH), 115.13 д (2С, 3,5-С Ph, *J* 22.5 Гц), 118.91 д (2С, 2,6-С Ph, *J* 7.5 Гц), 132.03 (*эндо* CH=CH), 134.72 (*эндо* CH=CH), 136.88 (1-С

Ph), 138.57 (*экзо* CH=CH), 139.10 (*экзо* CH=CH), 154.88 [NH–C(O)–NH], 157.83 (С–F). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: –122.73. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 246 (4.5) [M]⁺, 180 (92.7) [F–Ph–NH–C(O)–NH–CH=CH₂]⁺, 137 (50.0) [F–Ph–NCO]⁺, 111 (100) [F–Ph–NH₂]⁺. Найдено, %: С 68.31; Н 6.16; N 11.35; F 7.70. C₁₄H₁₅FN₂O. Вычислено, %: С 68.28; Н 6.14; N 11.37; F 7.71. *M* 246.29.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(3-хлорфенил) мочевины (4c). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2-изоцианата (**2**), 0.188 г (1.48 ммоль) 3-хлоранилина (**3c**) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Выход 0.185 г (47%), т.пл. 133–134°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.62 д.т (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 11.8, *J*₂ 3.2 Гц), 1.18 д.т (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 12.0, *J*₂ 3.4 Гц), 1.34 к (2H, *эндо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 1.57 к (2H, *экзо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 2.12 д.д.д (1H, CH–CH–NH, *J*₁ 12.2, *J*₂ 8.8, *J*₃ 3.8 Гц), 2.68 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.80 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 2.83 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.92 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 3.47–3.52 м (1H, *эндо* CH–NH), 4.24 гептет (1H, *экзо* CH–NH, *J* 3.9 Гц), 5.77 д (1H, *экзо* NH, *J* 8.3 Гц), 6.03 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.3 Гц), 6.08 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.1 Гц), 6.17 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 2.8 Гц), 6.38 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.0 Гц), 6.49 д (1H, *эндо* NH, *J* 7.2 Гц), 6.90–6.94 м (1H, 4-Н Ph), 7.20–7.24 м (2H, 5,6-Н Ph), 7.66 т (1H, 2-Н Ph, *J* 2.0 Гц), 8.48 с (1H, *эндо* NH–Ph), 8.53 с (1H, *экзо* NH–Ph). Найдено, %: С 64.03; Н 5.73; N 10.70. C₁₄H₁₅ClN₂O. Вычислено, %: С 64.00; Н 5.75; N 10.66. *M* 62.74.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(2,4-дифторфенил) мочевины (4d). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата (**2**), 0.191 г (1.48 ммоль) 2,4-дифторанилина (**3d**) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Выход 0.154 г (39%), т.пл. 121–122°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.61 д.т (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 11.8, *J*₂ 3.2 Гц), 1.18 д.т (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 12.0, *J*₂ 3.4 Гц), 1.34 к (2H, *эндо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 1.45 к (2H, *экзо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 2.12 д.д.д (1H, CH–CH–NH, *J*₁ 12.2, *J*₂ 8.8, *J*₃ 3.8 Гц), 2.68 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.80 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–

NH), 2.83 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.92 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 3.47–3.52 м (1H, *эндо* CH–NH), 4.24 гептет (1H, *экзо* CH–NH, *J* 3.9 Гц), 6.03 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.3 Гц), 6.08 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.1 Гц), 6.17 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 2.8 Гц), 6.20 д (1H, *экзо* NH, *J* 8.2 Гц), 6.38 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.0 Гц), 6.80 д (1H, *эндо* NH, *J* 7.2 Гц), 6.93–7.00 м (1H, 3-Н Ph), 7.17–7.25 м (2H, 5-Н Ph), 8.07–8.14 м (1H, 6-Н Ph), 8.17 с (1H, *экзо* NH–Ph), 8.91 с (1H, *эндо* NH–Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: –126.40 (*экзо* 4-F), –124.77 (*эндо* 4-F), –120.00 (*экзо* 2-F), –117.99 (*эндо* 2-F). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 264 (5.0) [*M*]⁺, 198 (40.6) [F₂–Ph–NH–C(O)–NH–CH=CH₂]⁺, 155 (10.0) [F₂–Ph–NCO]⁺, 129 (100) [F₂–Ph–NH₂]⁺. Найдено, %: С 63.60; Н 5.36; N 10.63; F 14.34. С₁₄Н₁₄Ф₂Н₂О. Вычислено, %: С 63.63; Н 5.34; N 10.60; F 14.38. *M* 264.28.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(2,6-дифторфенил) мочеви́на (4e). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата (**2**), 0.191 г (1.48 ммоль) 2,6-дифторанилина (**3e**) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Выход 0.1 г (26%), т.пл. 170–171°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.64 д.т (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 11.8, *J*₂ 3.2 Гц), 1.10 д.т (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 12.0, *J*₂ 3.4 Гц), 1.30 к (2H, *эндо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 1.46 к (2H, *экзо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 2.12 д.д.д (1H, CH–CH–NH, *J*₁ 12.2, *J*₂ 8.8, *J*₃ 3.8 Гц), 2.67 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.74 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 2.80 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.93 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 3.47–3.52 м (1H, *эндо* CH–NH), 4.20 гептет (1H, *экзо* CH–NH, *J* 3.9 Гц), 5.85 д (1H, *экзо* NH, *J* 8.2 Гц), 6.03 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.3 Гц), 6.08 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.1 Гц), 6.17 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 2.8 Гц), 6.38 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.0 Гц), 6.56 д (1H, *эндо* NH, *J* 7.2 Гц), 7.05–7.10 м (2H, 3,5-Н Ph), 7.18–7.24 м (1H, 4-Н Ph), 7.62 с (1H, *эндо* NH–Ph), 7.69 с (1H, *экзо* NH–Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: –119.01 (2F). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 264 (0.5) [*M*]⁺, 198 (46.8) [F₂–Ph–NH–C(O)–NH–CH=CH₂]⁺, 155 (6.5) [F₂–Ph–NCO]⁺, 129 (100) [F₂–Ph–NH₂]⁺. Найдено, %: С 63.61; Н 5.35; N 10.63; F 14.35. С₁₄Н₁₄Ф₂Н₂О.

Вычислено, %: С 63.63; Н 5.34; N 10.60; F 14.38. *M* 264.28.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(3,4-дифторфенил) мочеви́на (4f). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата (**2**), 0.191 г (1.48 ммоль) 3,4-дифторанилина (**3f**) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Выход 0.241 г (61%), т.пл. 143–144°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.62 д.т (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 11.8, *J*₂ 3.2 Гц), 1.18 д.т (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 12.0, *J*₂ 3.4 Гц), 1.33 к (2H, *эндо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 1.56 к (2H, *экзо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 2.12 д.д.д (1H, CH–CH–NH, *J*₁ 12.2, *J*₂ 8.8, *J*₃ 3.8 Гц), 2.67 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.80 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 2.82 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.93 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 3.46–3.50 м (1H, *эндо* CH–NH), 4.23 гептет (1H, *экзо* CH–NH, *J* 3.9 Гц), 5.75 д (1H, *экзо* NH, *J* 8.2 Гц), 6.03 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.3 Гц), 6.08 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.1 Гц), 6.17 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 2.8 Гц), 6.38 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.0 Гц), 6.48 д (1H, *эндо* NH, *J* 7.2 Гц), 6.92–6.96 м (1H, 6-Н Ph), 7.22–7.30 м (1H, 5-Н Ph), 7.59–7.66 м (1H, 5-Н Ph), 8.50 с (1H, *эндо* NH–Ph), 8.55 с (1H, *экзо* NH–Ph). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: –148.9, –137.70. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 264 (2.7) [*M*]⁺, 198 (56.7) [F₂–Ph–NH–C(O)–NH–CH=CH₂]⁺, 155 (36.6) [F₂–Ph–NCO]⁺, 129 (100) [F₂–Ph–NH₂]⁺. Найдено, %: С 63.64; Н 5.37; N 10.62; F 14.39. С₁₄Н₁₄Ф₂Н₂О. Вычислено, %: С 63.63; Н 5.34; N 10.60; F 14.38. *M* 264.28.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(2,5-дифторфенил) мочеви́на (4g). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата (**2**), 0.191 г (1.48 ммоль) 2,5-дифторанилина (**3g**) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Выход 0.183 г (47%), т.пл. 146–147°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.61 д.т (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 11.8, *J*₂ 3.2 Гц), 1.26 д.т (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 12.0, *J*₂ 3.4 Гц), 1.34 к (2H, *эндо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 1.59 к (2H, *экзо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 2.12 д.д.д (1H, CH–CH–NH, *J*₁ 12.2, *J*₂ 8.8, *J*₃ 3.8 Гц), 2.69 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.81 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 2.85 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.94 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 3.46–3.50 м (1H,

эндо CH-NH), 4.24 гептет (1H, экзо CH-NH , J 3.9 Гц), 5.28 д (1H, экзо NH, J 8.2 Гц), 6.03 к (1H, эндо CH=CH-CH-CH-NH , J 3.3 Гц), 6.08 к (1H, экзо CH=CH-CH-CH-NH , J 3.1 Гц), 6.17 к (1H, эндо CH=CH-CH-CH-NH , J 2.8 Гц), 6.38 к (1H, экзо CH=CH-CH-CH-NH , J 3.0 Гц), 6.95 д (1H, эндо NH, J 7.2 Гц), 7.17–7.24 м (1H, 4-Н Ph), 7.28–7.34 м (1H, 3-Н Ph), 8.02–8.07 м (1H, 6-Н Ph), 8.34 с (1H, эндо NH-Ph), 8.42 с (1H, экзо NH-Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –136.52 (эндо 5-F), –136.07 (экзо 4-F), –116.97 (эндо 2-F), –116.66 (экзо 2-F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 264 (4.5) $[M]^+$, 198 (37.3) $[\text{F}_2\text{-Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH}_2]^+$, 155 (8.0) $[\text{F}_2\text{-Ph-NCO}]^+$, 129 (100) $[\text{F}_2\text{-Ph-NH}_2]^+$. Найдено, %: С 63.67; Н 5.38; N 10.59; F 14.34. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 63.63; Н 5.34; N 10.60; F 14.38. M 264.28.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(3,5-дифторфенил) мочеви́на (4h). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-2-изоцианата (**2**), 0.191 г (1.48 ммоль) 3,5-дифторанилина (**3h**) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Выход 0.116 г (29%), т.пл. 143–144°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.63 д.т (1H, эндо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$, J_1 11.8, J_2 3.2 Гц), 1.26 д.т (1H, экзо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$, J_1 12.0, J_2 3.4 Гц), 1.34 к (2H, эндо CH_2 , J 8.4 Гц), 1.57 к (2H, экзо CH_2 , J 8.4 Гц), 2.12 д.д.д (1H, CH-CH-NH , J_1 12.2, J_2 8.8, J_3 3.8 Гц), 2.69 с (1H, эндо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$), 2.81 с (1H, экзо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$), 2.85 с (1H, эндо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$), 2.94 с (1H, экзо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$), 3.46–3.50 м (1H, эндо CH-NH), 4.24 гептет (1H, экзо CH-NH , J 3.9 Гц), 5.85 д (1H, экзо NH, J 8.2 Гц), 6.03 к (1H, эндо CH=CH-CH-CH-NH , J 3.3 Гц), 6.08 к (1H, экзо CH=CH-CH-CH-NH , J 3.1 Гц), 6.17 к (1H, эндо CH=CH-CH-CH-NH , J 2.8 Гц), 6.38 к (1H, экзо CH=CH-CH-CH-NH , J 3.0 Гц), 6.57 д (1H, эндо NH, J 7.2 Гц), 6.82 т.т (1H, 4-Н Ph, J_1 11.7, J_2 2.3 Гц), 7.20 д.д (2H, 2,6-Н Ph, J_1 9.6, J_2 2.1 Гц), 8.65 с (1H, эндо NH-Ph), 8.72 с (1H, экзо NH-Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –110.00 (2F, эндо), –109.51 (2F, экзо). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 264 (6.7) $[M]^+$, 198 (93.3) $[\text{F}_2\text{-Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH}_2]^+$, 155 (31.1) $[\text{F}_2\text{-Ph-NCO}]^+$, 129 (100) $[\text{F}_2\text{-Ph-NH}_2]^+$. Найдено, %: С 63.65; Н 5.37; N 10.61; F 14.37. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 63.63; Н 5.34; N 10.60; F 14.38. M 264.28.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(2-хлор-4-фторфенил) мочеви́на (4i). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата (**2**), 0.214 г (1.48 ммоль) 2-хлоро-4-фторанилина (**3i**) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Выход 0.147 г (35%), т.пл. 135–136°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.64 д.т (1H, эндо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$, J_1 11.8, J_2 3.2 Гц), 1.19 д.т (1H, экзо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$, J_1 12.0, J_2 3.4 Гц), 1.30 к (2H, эндо CH_2 , J 8.4 Гц), 1.58 к (2H, экзо CH_2 , J 8.4 Гц), 2.12 д.д.д (1H, CH-CH-NH , J_1 12.2, J_2 8.8, J_3 3.8 Гц), 2.69 с (1H, эндо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$), 2.81 с (1H, экзо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$), 2.85 с (1H, эндо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$), 2.94 с (1H, экзо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$), 3.47–3.52 м (1H, эндо CH-NH), 4.24 гептет (1H, экзо CH-NH , J 3.9 Гц), 5.29 д (1H, экзо NH, J 8.2 Гц), 6.04 к (1H, эндо CH=CH-CH-CH-NH , J 3.3 Гц), 6.08 к (1H, экзо CH=CH-CH-CH-NH , J 3.1 Гц), 6.17 к (1H, эндо CH=CH-CH-CH-NH , J 2.8 Гц), 6.38 к (1H, экзо CH=CH-CH-CH-NH , J 3.0 Гц), 6.56 д (1H, эндо NH, J 7.2 Гц), 7.10–7.17 м (1H, 5-Н Ph), 7.35–7.41 м (1H, 6-Н Ph), 8.88 с (1H, эндо NH-Ph), 8.96 с (1H, экзо NH-Ph), 8.12–8.17 м (1H, 3-Н Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –120.34 (эндо), –118.21 (экзо). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 280 (5.3) $[M]^+$, 214 (46.4) $[\text{FCI-Ph-NH-C(O)-NH-CH=CH}_2]^+$, 171 (17.8) $[\text{FCI-Ph-NCO}]^+$, 145 (100) $[\text{FCI-Ph-NH}_2]^+$. Найдено, %: С 59.94; Н 5.00; N 10.00; F 6.75. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 59.90; Н 5.03; N 9.98; F 6.77. M 280.73.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(3-хлор-4-фторфенил) мочеви́на (4j). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата (**2**), 0.214 г (1.48 ммоль) 3-хлоро-4-фторанилина (**3j**) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Выход 0.28 г (68%), т.пл. 188–189°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.62 д.т (1H, эндо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$, J_1 11.9, J_2 3.2 Гц), 1.20 д.т (1H, экзо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$, J_1 12.0, J_2 3.4 Гц), 1.33 к (2H, эндо CH_2 , J 8.4 Гц), 1.56 к (2H, экзо CH_2 , J 8.4 Гц), 2.12 д.д.д (1H, CH-CH-NH , J_1 12.2, J_2 8.8, J_3 3.8 Гц), 2.69 с (1H, эндо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$), 2.80 с (1H, экзо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$), 2.83 с (1H, эндо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$), 2.93 с (1H, экзо $\text{CH-CH}_2\text{-CH-NH}$), 3.45–3.50 м (1H, эндо CH-NH), 4.23 гептет (1H, экзо CH-NH , J 3.6 Гц), 5.74 д (1H, экзо NH, J 8.2 Гц), 6.03 к (1H, эндо CH=CH-

CH–CH–NH, J 3.3 Гц), 6.08 к (1H, экзо CH=CH–CH–CH–NH, J 3.1 Гц), 6.17 к (1H, эндо CH=CH–CH–CH–NH, J 2.8 Гц), 6.38 к (1H, экзо CH=CH–CH–CH–NH, J 3.0 Гц), 6.45 д (1H, эндо NH, J 7.2 Гц), 7.11–7.15 м (1H, 5-Н Ph), 7.22–7.27 м (1H, 6-Н Ph), 7.74–7.78 м (1H, 2-Н Ph), 8.42 с (1H, эндо NH–Ph), 8.50 с (1H, экзо NH–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –126.38. Найдено, %: С 59.93; Н 5.02; N 9.97; F 6.80. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 59.90; Н 5.03; N 9.98; F 6.77. M 280.73.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(3-хлор-2-фторфенил) мочеви́на (4к). Получена аналогично соединению **4а** из 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата (**2**), 0.214 г (1.48 ммоль) 3-хлоро-2-фторанилина (**3к**) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Выход 0.106 г (25%), т.пл. 201–202°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.62 д.т (1H, эндо CH–CH₂–CH–NH, J_1 11.9, J_2 3.2 Гц), 1.18 д.т (1H, экзо CH–CH₂–CH–NH, J_1 12.0, J_2 3.4 Гц), 1.34 к (2H, эндо CH₂, J 8.4 Гц), 1.44 к (2H, экзо CH₂, J 8.4 Гц), 2.13 д.д.д (1H, CH–CH–NH, J_1 12.2, J_2 8.8, J_3 3.8 Гц), 2.69 с (1H, эндо CH–CH₂–CH–NH), 2.81 с (1H, экзо CH–CH₂–CH–NH), 2.85 с (1H, эндо CH–CH₂–CH–NH), 2.93 с (1H, экзо CH–CH₂–CH–NH), 3.45–3.50 м (1H, эндо CH–NH), 4.24 гептет (1H, экзо CH–NH, J 3.7 Гц), 6.03 к (1H, эндо CH=CH–CH–CH–NH, J 3.3 Гц), 6.08 к (1H, экзо CH=CH–CH–CH–NH, J 3.1 Гц), 6.17 к (1H, эндо CH=CH–CH–CH–NH, J 2.8 Гц), 6.33 д (1H, экзо NH, J 8.2 Гц), 6.39 к (1H, экзо CH=CH–CH–CH–NH, J 3.0 Гц), 6.92 д (1H, эндо NH, J 7.2 Гц), 7.03–7.12 м (2H, 4,5-Н Ph), 8.14 к.д (1H, 6-Н Ph, J_1 7.8, J_2 2.1 Гц), 8.29 с (1H, эндо NH–Ph), 8.38 с (1H, экзо NH–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –133.47. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 280 (5.0) [M]⁺, 214 (41.0) [FCl–Ph–NH–C(O)–NH–CH=CH₂]⁺, 171 (12.5) [FCl–Ph–NCO]⁺, 145 (100) [FCl–Ph–NH₂]⁺. Найдено, %: С 59.89; Н 4.99; N 10.01; F 6.79. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 59.90; Н 5.03; N 9.98; F 6.77. M 280.73.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(4-хлор-3-фторфенил) мочеви́на (4л). Получена аналогично соединению **4а** из 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата (**2**), 0.214 г (1.48 ммоль) 4-хлоро-3-фторанилина (**3л**) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Выход 0.27 г (65%), т.пл. 93–94°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.:

0.62 д.т (1H, эндо CH–CH₂–CH–NH, J_1 11.9, J_2 3.2 Гц), 1.20 д.т (1H, экзо CH–CH₂–CH–NH, J_1 12.0, J_2 3.4 Гц), 1.34 к (2H, эндо CH₂, J 8.4 Гц), 1.56 к (2H, экзо CH₂, J 8.4 Гц), 2.12 д.д.д (1H, CH–CH–NH, J_1 12.2, J_2 8.8, J_3 3.8 Гц), 2.69 с (1H, эндо CH–CH₂–CH–NH), 2.81 с (1H, экзо CH–CH₂–CH–NH), 2.83 с (1H, эндо CH–CH₂–CH–NH), 2.93 с (1H, экзо CH–CH₂–CH–NH), 3.45–3.50 м (1H, эндо CH–NH), 4.24 гептет (1H, экзо CH–NH, J 3.7 Гц), 5.84 д (1H, экзо NH, J 8.2 Гц), 6.03 к (1H, эндо CH=CH–CH–CH–NH, J 3.3 Гц), 6.08 к (1H, экзо CH=CH–CH–CH–NH, J 3.1 Гц), 6.17 к (1H, эндо CH=CH–CH–CH–NH, J 2.8 Гц), 6.38 к (1H, экзо CH=CH–CH–CH–NH, J 3.0 Гц), 6.58 д (1H, эндо NH, J 7.2 Гц), 7.00 д.д (1H, 6-Н Ph, J_1 8.5, J_2 2.1 Гц), 7.36 т (1H, 5-Н Ph, J 8.7 Гц), 7.62 д.д (1H, 6-Н Ph, J_1 12.5, J_2 2.5 Гц), 8.69 с (1H, эндо NH–Ph), 8.72 с (1H, экзо NH–Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –115.34. Найдено, %: С 59.92; Н 5.01; N 10.02; F 6.71. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 59.90; Н 5.03; N 9.98; F 6.77. M 280.73.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(4-хлор-2-фторфенил) мочеви́на (4м). Получена аналогично соединению **4а** из 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата (**2**), 0.214 г (1.48 ммоль) 4-хлоро-2-фторанилина (**3м**) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Выход 0.17 г (41%), т.пл. 147–148°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.61 д.т (1H, эндо CH–CH₂–CH–NH, J_1 11.9, J_2 3.2 Гц), 1.16 д.т (1H, экзо CH–CH₂–CH–NH, J_1 12.0, J_2 3.4 Гц), 1.34 к (2H, эндо CH₂, J 8.4 Гц), 1.44 к (2H, экзо CH₂, J 8.4 Гц), 2.12 д.д.д (1H, CH–CH–NH, J_1 12.2, J_2 8.8, J_3 3.8 Гц), 2.69 с (1H, эндо CH–CH₂–CH–NH), 2.81 с (1H, экзо CH–CH₂–CH–NH), 2.84 с (1H, эндо CH–CH₂–CH–NH), 2.93 с (1H, экзо CH–CH₂–CH–NH), 3.47–3.52 м (1H, эндо CH–NH), 4.24 гептет (1H, экзо CH–NH, J 3.7 Гц), 6.03 к (1H, эндо CH=CH–CH–CH–NH, J 3.3 Гц), 6.08 к (1H, экзо CH=CH–CH–CH–NH, J 3.1 Гц), 6.17 к (1H, эндо CH=CH–CH–CH–NH, J 2.8 Гц), 6.30 д (1H, экзо NH, J 8.2 Гц), 6.38 к (1H, экзо CH=CH–CH–CH–NH, J 3.0 Гц), 6.89 д (1H, эндо NH, J 7.2 Гц), 7.15 т (1H, 5-Н Ph, J 6.9 Гц), 7.37 т.д (1H, 6-Н Ph, J_1 11.4, J_2 2.4 Гц), 8.20 т (1H, 3-Н Ph, J 8.9 Гц), 8.23 д (1H, эндо NH–Ph, J 2.3 Гц), 8.32 д (1H, экзо NH–Ph, J 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –128.05. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 280 (3.0) [M]⁺, 214 (41.5) [FCl–Ph–NH–C(O)–NH–CH=CH₂]⁺, 171

(15.3) [FCI-Ph-NCO]⁺, 145 (100) [FCI-Ph-NH₂]⁺. Найдено, %: С 59.95; Н 5.05; N 9.99; F 6.78. C₁₄H₁₄ClFN₂O. Вычислено, %: С 59.90; Н 5.03; N 9.98; F 6.77. *M* 280.73.

1-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(5-хлор-2-фторфенил) мочевины (4п). Получена аналогично соединению **4а** из 0.2 г (1.48 ммоль) бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-изоцианата (**2**), 0.214 г (1.48 ммоль) 5-хлоро-2-фторанилина (**3п**) и 0.2 мл (1.48 ммоль) триэтиламина. Выход 0.11 г (27%), т.пл. 195–196°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.62 д.т (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 11.9, *J*₂ 3.2 Гц), 1.17 д.т (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH, *J*₁ 12.0, *J*₂ 3.4 Гц), 1.34 к (2H, *эндо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 1.44 к (2H, *экзо* CH₂, *J* 8.4 Гц), 2.13 д.д.д (1H, CH–CH–NH, *J*₁ 12.2, *J*₂ 8.8, *J*₃ 3.8 Гц), 2.69 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.81 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 2.85 с (1H, *эндо* CH–CH₂–CH–NH), 2.93 с (1H, *экзо* CH–CH₂–CH–NH), 3.47–3.52 м (1H, *эндо* CH–NH), 4.24 гептет (1H, *экзо* CH–NH, *J* 3.7 Гц), 6.03 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.3 Гц), 6.08 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.1 Гц), 6.17 к (1H, *эндо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 2.8 Гц), 6.38 к (1H, *экзо* CH=CH–CH–CH–NH, *J* 3.0 Гц), 6.38 д (1H, *экзо* NH, *J* 8.2 Гц), 6.91–6.98 м (1H, 5-H Ph), 7.12 д (1H, *эндо* NH, *J* 7.8 Гц), 7.22 д.д (1H, 6-H Ph, *J*₁ 11.0, *J*₂ 2.2 Гц), 8.27–8.31 м (1H, 2-H Ph), 8.37 д (1H, *эндо* NH–Ph, *J* 2.6 Гц), 8.43 д (1H, *экзо* NH–Ph, *J* 2.6 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: –133.05. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 280 (4.0) [*M*]⁺, 214 (38.0) [FCI–Ph–NH–C(O)–NH–CH=CH₂]⁺, 171 (14.0) [FCI–Ph–NCO]⁺, 145 (100) [FCI–Ph–NH₂]⁺. Найдено, %: С 59.88; Н 4.98; N 9.95; F 6.81. C₁₄H₁₄ClFN₂O. Вычислено, %: С 59.90; Н 5.03; N 9.98; F 6.77. *M* 280.73.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилов Д.В., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1004–1013. [Danilov D.V., Burmistrov V.V.,

- Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*.] doi 10.1134/S1070428020070027
2. Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Питушкин Д.А. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 667–671. [Butov G.M., Burmistrov V.V., Pitushkin D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 673–678.] doi 10.1134/S1070428017050050
3. Kim Y., George D., Prior A.M., Prasain K., Hao S., Le D.D., Hua D.H., Chang K.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 311–318. doi 10.1016/j.ejmech.2012.02.010
4. Park S.J., Kim Y.G., Park H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10094–10100. doi 10.1021/ja1098325
5. Mariani R., Maffioli S.I. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 430–454. doi 10.2174/092986709787315559
6. 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*, 3732–3737. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.011
7. Morisseau C., Hammock B.D. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2013**, *53*, 37–58. doi 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140244
8. Fleming I., Rueben A., Popp R., Fisslthaler B., Schrodtt S., Sander A., Haendeler J., Falck J.R., Morisseau C., Hammock B.D., Busse R. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* **2007**, *27*, 2612–2618. doi 10.1161/ATVBAHA.107.152074
9. Codony S., Valverde E., Leiva R., Brea J., Loza M.I., Morisseau C., Hammock B.D., Vázquez S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 115078. doi 10.1016/j.bmc.2019.115078
10. Shen H.C., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1789–1808. doi 10.1021/jm201468j
11. Müller F. *Arch. Pharm.* **1900**, *238*, 366–383. doi 10.1002/ardp.19002380507
12. Aschan O. *Chem. Ber.* **1907**, *40*, 4918–4923. doi 10.1002/cber.190704004160
13. Иванкин А.В., Панферов В.И., Фахретдинов Х.А., Вострикова Н.Л., Куликовский А.В. *Лесной вестник*. **2015**, 46–53.
14. Wiseman E.H., Pereira J.N., Finger K.F., Pinson R.Jr. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 777–781. doi 10.1021/jm00330a010
15. Iwakura Y., Nakabayashi N., Lee M.H. *Macromol. Chem. Phys.* **1964**, *78*, 157–167. doi 10.1002/macp.1964.020780113
16. Diveley W.R., Buntin G.A., Lohr A.D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 616–624. doi 10.1021/jo01255a029
17. Boehme W.R., Graeme M.L., Scharpf W.G., Siegmund E., Schipper E., Tobkes M. *J. Med. Chem.* **1961**, *4*, 183–205. doi 10.1021/jm50017a014

18. Такава Т., Tozuka Z. Пат. 4349552 (1982). США.
19. Бурмистров В.В., Дьяченко В.С., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1261–1272. [Burmistrov V.V., D'yachenko V.S., Rasskazova E.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1166–1176.] doi 10.1134/S1070428019080165
20. Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 672–678. [Burmistrov V.V., Danilov D.V., D'yachenko V.S., Rasskazova E.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 735–740.] doi 10.1134/S1070428020050024
21. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. *Adv. Drug Del. Rev.* **2001**, *46*, 3–26. doi 10.1016/S0169-409X(00)00129-0
22. Becker K., Salar-Behzadi S., Zimmer A. *Pharm. Res.* **2015**, *32*, 1519–1545. doi 10.1007/s11095-015-1661-y
23. Бурмистров В.В., Данилов Д.В., Рассказова Е.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 870–878. [Burmistrov V.V., Danilov D.V., Rasskazova E.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*.] doi 10.1134/S1070428020060032
24. Кузнецов Д.В., Бурмистров В.В., Бутов Г.М. *Изв. ВолгГТУ*. **2018**, *12*, 7–13.

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: IV. 1-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-3-(fluoro, chlorophenyl) ureas

D. A. Pitushkin^{a, b}, V. V. Burmistrov^{a, b}, and G. M. Butov^{a, b, *}

^a Volgograd State Technical University (VSTU), 400005, Russia, Volgograd, pr. Lenina 28

^b Volzhsky polytechnic institute (branch) VSTU, 404121, Russia, Volgograd obl., Volzhsky, ul. Engelsa 42a

*e-mail: butov@post.volpi.ru

Received April 13, 2020; revised April 23, 2020; accepted April 26, 2020

Reaction of bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-isocyanate with fluoro- and chlorosubstituted anilines was used to synthesize series of 1,3-disubstituted ureas, containing bicyclic lipophilic group in its structure with 25–68% yield. Synthesized ureas are promising as inhibitors of RNA-viruses replication and human soluble epoxide hydrolase.

Keywords: natural compounds, bicyclo[2.2.1]hept-5-en, isocyanate, urea, halogen containing anilines, soluble epoxide hydrolase, coronavirus, SARS-CoV