

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: IX.¹ 1-(1,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН-2-ИЛ)-3-*R* МОЧЕВИНЫ И ТИОМОЧЕВИНЫ

© 2021 г. Я. П. Кузнецов^a, Е. К. Дегтяренко^a, В. В. Бурмистров^a, М. Х. Аббас Саиф^a, Д. А. Питушкин^b, А. А. Вернигора^a, Г. М. Бутов^{b, *}

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

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

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

Поступила в редакцию 28.12.2020 г.

После доработки 11.01.2021 г.

Принята к публикации 12.01.2021 г.

Для оценки энантиомерной стереоспецифичности у растворимой эпексидгидролазы человека (hsEH) синтезированы 1,3-дизамещённые мочевины и тиомочевины, содержащие в своей структуре оптически активную бициклическую липофильную группу природного происхождения по реакции (*R*, *S* и *R/S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин с ароматическими изоцианатами и изотиоцианатами с выходами до 85% и 88% соответственно. Синтезированные соединения – перспективные ингибиторы репликации РНК-вирусов и hsEH.

Ключевые слова: природные соединения, бицикло[2.2.1]гептан, изоцианат, изотиоцианат, мочевина, галогенсодержащие ароматические изоцианаты, растворимая эпексидгидролаза, оптическая изомерия, рацемат

DOI: 10.31857/S0514749221040030

ВВЕДЕНИЕ

Современная медицинская химия во многом опирается на принципы комбинаторной химии [2]. Поэтому к реакциям, используемым для синтеза потенциально биологически активных соединений, предъявляются требования по простоте синтеза и выделения, а также возможности получения большого числа продуктов из ограниченного числа исходных реагентов [3].

Двух [4] и трехкомпонентные [5] способы получения 1,3-дизамещённых мочевины вполне удов-

летворяют указанным требованиям, а простота выделения позволяет получать чистые продукты, не прибегая к колоночной хроматографии и другим трудоемким способам очистки.

Кроме того, мочевины обладают широким спектром биологически активных свойств, а также – универсальные строительные блоки для синтеза разнообразных биологически активных соединений [6]. 1,3-Дизамещённые мочевины – наиболее эффективные ингибиторы растворимой эпексидгидролазы человека (sEH), перспективные мишени в терапии гипертонических, воспалительных и болевых состояний [7–9]. Следует доба-

¹ Сообщение VIII см. [1].

вить, что мочевины и тиомочевины, полученные на основе борниламина проявляют фунгицидную и инсектицидную активность [10]. Амиды, полученные на основе 3-эзо-аминоизоборнеола, проявили заметную антибактериальную активность в отношении эталонного штамма H37Rv и штамма с множественной лекарственной устойчивостью 43 *Mycobacterium tuberculosis* [11].

Применение природных строительных блоков при создании лекарственных средств – перспективное научное направление [12, 13]. Недостаток некоторых природных соединений (в контексте их применения в медицинской химии) – наличие у них оптических изомеров. *R*- и *S*-энантиомеры могут значительно отличаться по биологической активности, а применение рацематов в медицине ограничено [14].

Известно, что у некоторых белков наблюдается энантиомерная стереоспецифичность. Сообщается что, конфигурация молекулы имеет решающее значение в проявлении биологической активности: (*S,S*)-2,2'-(1,2-этандиндиимино)бис(1-бутанол) имеет активность приблизительно до 500 раз выше, чем у (*R,R*)-энантиомера [15].

Ранее нами была обнаружена энантиомерная стереоспецифичность у hsEH [16]. *S*-Энантиомер 1-(1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фторфенил) мочевины проявляет в 14 раз более высокую ингибирующую активность по сравнению с *R*-энантиомером. Поэтому дальнейшее изучение энантиомерной стереоспецифичности у hsEH – актуальная задача.

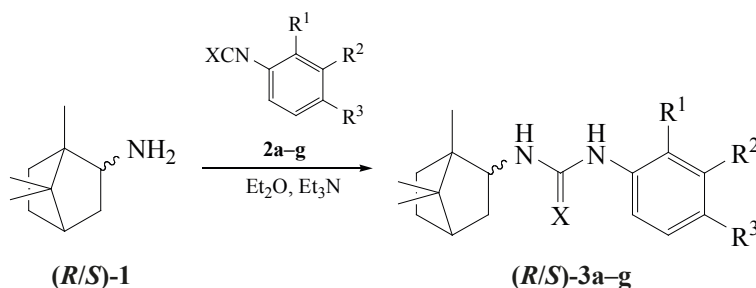
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Осуществлен синтез серии 1,3-дизамещенных мочевины **3a–d** и тиомочевины **3e–g** на основе рацемического, а также (*S*)- и (*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (**1**), а также ароматических изоцианатов **2a–d** и изотиоцианатов **2e–g**, замещенные фтором и хлором по ароматическому кольцу (схема 1).

Образование соединений **3a–g** протекает с приемлемым выходом при проведении реакции в диэтиловом эфире. Исходные изоцианаты и изотиоцианаты хорошо растворимы в эфире, как и 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (**1**), поэтому применение ДМФА в качестве растворителя не требуется. Хотя гидрохлорид соединения **1** не растворим в эфире, однако при добавлении триэтиламина происходит образование гомогенной системы. Затем после добавления в реакционную массу изоцианата практически сразу наблюдается начало выпадения осадка целевой мочевины. В случае тиомочевины, выпадение осадка начинается через ~30 мин после смешения реагентов.

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{13}C , а также масс-спектрометрией. В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a–d** присутствует характерный сигнал в области 6.18–7.06 м.д. соответствующий протону NH-мочевинной группы, связанной с бициклическим фрагментом и сигнал в области 8.03–8.55 м.д. соответствующий протону NH-мочевинной группы, связанной с ароматическим кольцом. В спектрах тиомочевины **3e–g** аналогичные сигналы находятся в области 7.75–7.99 и 9.47–

Схема 1



$\text{R}^2 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**3a**), $\text{R}^3 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**3b**), $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**3c**),
 $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**3d**), $\text{R}^2 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**3e**), $\text{R}^3 = \text{F}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**3f**),
 $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**3g**).

Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **3a–g**

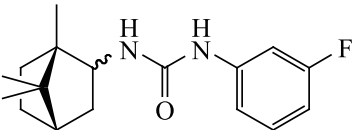
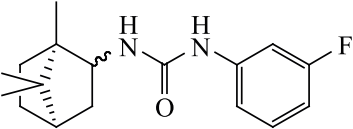
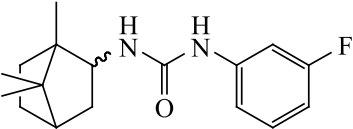
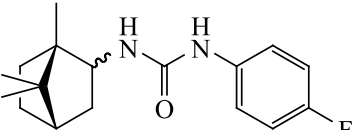
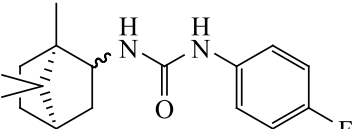
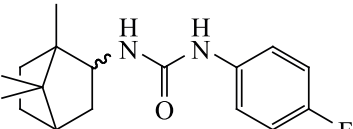
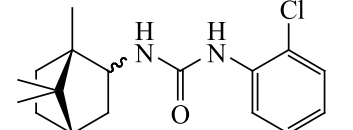
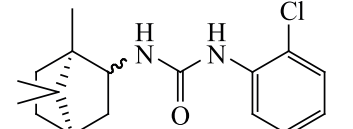
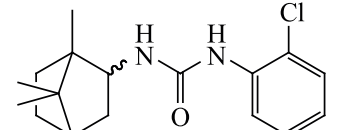
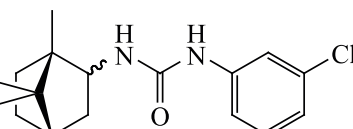
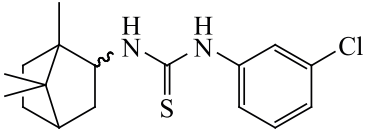
№	Структура	Mr	log P ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
(S)-3a		290	4.25	230–231	66
(R)-3a		290	4.25	235–236	57
R/S-3a		290	4.25	222–223	74
(S)-3b		290	4.27	211–212	81
(R)-3b		290	4.27	213–214	85
R/S-3b		290	4.27	200–201	77
(S)-3c		306	4.74	213–214	77
(R)-3c		306	4.74	214–215	55
R/S-3c		306	4.74	209–210	77
(S)-3d		306	4.76	181–182	69

Таблица. (продолжение).

№	Структура	Mr	log P ^a	t _{пл} , °C	Выход, %
(R)-3d		306	4.76	183–184	74
R/S-3d		306	4.76	155–156	64
(S)-3e		306	4.15	117–118 разл.	76
(R)-3e		306	4.15	113–114 разл.	44
R/S-3e		306	4.15	116–117 разл.	72
(S)-3f		306	4.18	100–101 разл.	73
(R)-3f		306	4.18	98–99 разл.	74
R/S-3f		306	4.18	99–100 разл.	88
(S)-3g		322	4.67	95–96 разл.	74
(R)-3g		322	4.67	83–84 разл.	77

Таблица. (продолжение).

№	Структура	Mr	log P ^a	t _{пл.} , °C	Выход, %
R/S-3g		322	4.67	87–88 разл.	82

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

9.76 м.д. В спектре ЯМР ¹⁹F соединения **3a** присутствует сигнал в области –112.42 м.д., в спектре соединения **3e** в области –112.58 м.д., которые соответствуют атому фтора в положении 2 ароматического кольца. Аналогично в спектрах ЯМР ¹⁹F соединений **3b** и **3f** присутствуют сигналы в области –122.84 и –119.11 м.д. соответственно, которые характерны для атома фтора в положении 4 ароматического кольца. При этом сдвиг не зависит от оптической конфигурации соответствующего соединения.

Коэффициент липофильности соединений, содержащих 1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептильный фрагмент на 1.13 единиц ниже, чем у соединений, содержащих адамантильную и 4-трифторметоксифенильную липофильные группы (см. таблицу) [16]. При замене кислорода на серу коэффициент липофильности снижается на ~0.1 единицу.

Различие в температурах плавления между *R* и *S* изомерами мочевины **3a–d** составляет 1–5°C (*R*-изомер имеет более высокую температуру плавления). Температура плавления рацемата в среднем на ~14°C ниже, чем у каждого из чистых энантиомеров, что вероятно связано с меньшей регулярностью рацемической смеси, что обуславливает наличие меньшего числа межмолекулярных связей. Тиомочевина **3e–g** плавятся при более низких температурах, чем аналогичные мочевины, однако они плавятся с разложением.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 3-хлорфенилизотиоцианат (99%, CAS 2909-38-8), 3-фторфенилизотиоцианат (99%, CAS 404-72-8), 4-фторфенилизотиоцианат (98%, CAS 1544-68-9), 3-хлорфенилизотиоцианат (98%, CAS 2392-68-9), триэтиламин (BioUltra ≥99.5%, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 3-фторфенилизотиоцианат (97+%, CAS 404-71-7), 4-фторфе-

нилизоцианат (98+%, CAS 1195-45-5), 2-хлорфенилизотиоцианат (98%, CAS 3320-83-0) производства фирмы Alfa Aesar использовали без очистки. Исходные *R*, *S* и рацемический 1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-амин получены по известной методике [17].

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 5975/MSD 7820» (Agilent Technologies, США). ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе DMSO-*d*₆; химические сдвиги ¹H приведены относительно SiMe₄. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

(S)-1-(1,7,7-Триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) мочевины [(S)-3a]. К 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*S*)-1,1,7-триметилбicyclo [2.2.1]гептан-2-амина [(S)-1] в 5 мл диэтилового эфира прибавляли 0.14 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изоцианата (**2a**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали 1 н HCl, а затем водой. Эфирный раствор упаривали, добавляли к 5 мл 1 н HCl и перемешивали еще 30 мин. Осадок отфильтровывали, промывали водой и объединяли с первым осадком. Выход 0.2014 г (66%), т.пл. 230–231°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.75 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.13–1.20 м (1H, CH₂), 1.27–1.34 м (1H, CH₂), 1.49–1.55 м (1H, CH₂), 1.60–1.65 м (2H, CH₂), 1.68–1.76 м (1H, CH₂), 2.21–2.27 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.93–3.99 м (1H, CHNH), 6.29

д (1H, CHNН, J 8.8 Гц), 6.68 т.д (1H, 4-Н аром, J_{HH} 8.4, 2.6 Гц), 6.96–6.98 м (1H, 6-Н аром.), 7.20–7.26 м (1H, 5-Н аром.), 7.43–7.48 м (1H, 2-Н аром.), 8.52 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –112.42 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (12.0) $[M]^+$, 207 (12.0) $[\text{C}_4\text{H}_6\text{–NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 180 (5.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{–NH–CO}]^+$, 153 (5.0) $[\text{NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 137 (10.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}]^+$, 110 (100) $[\text{NH–Ph–F}]^+$, 95 (25.0) $[\text{F–Ph}]^+$, 83 (8.0) $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$, 43 (12.0) $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$. Найдено, %: С 70.30; Н 7.95; N 9.68; F 6.51. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. M 290.38.

(R)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) мочеви́на [(R)-3a]. Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-**1**], 0.14 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изоцианата (**2a**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.1731 г (57%), т.пл. 235–236°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH_3), 0.86 с (3H, CH_3), 0.91 с (3H, CH_3), 1.13–1.20 м (1H, CH_2), 1.27–1.34 м (1H, CH_2), 1.49–1.55 м (1H, CH_2), 1.60–1.65 м (2H, CH_2), 1.68–1.76 м (1H, CH_2), 2.21–2.27 м $[\text{1H, CH–C(CH}_3)_2]$, 3.93–3.99 м (1H, CHNH), 6.29 д (1H, CHNН, J 8.8 Гц), 6.68 т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 8.4, 2.6 Гц), 6.96–6.98 м (1H, 6-Н аром.), 7.20–7.26 м (1H, 5-Н аром.), 7.43–7.48 м (1H, 2-Н аром.), 8.52 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –112.42 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (12.0) $[M]^+$, 207 (12.0) $[\text{C}_4\text{H}_6\text{–NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 180 (5.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{–NH–CO}]^+$, 153 (5.0) $[\text{NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 137 (10.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}]^+$, 110 (100) $[\text{NH–Ph–F}]^+$, 95 (25.0) $[\text{F–Ph}]^+$, 83 (8.0) $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$, 43 (12.0) $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$. Найдено, %: С 70.29; Н 7.96; N 9.69; F 6.50. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. M 290.38.

(R/S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) мочеви́на (R/S)-3a. Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R/S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (**R/S**)-**1**), 0.14 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изоцианата (**2a**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2278 г (74%), т.пл. 222–223°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH_3), 0.86 с (3H, CH_3), 0.91 с (3H, CH_3), 1.13–1.20

м (1H, CH_2), 1.27–1.34 м (1H, CH_2), 1.49–1.55 м (1H, CH_2), 1.60–1.65 м (2H, CH_2), 1.68–1.76 м (1H, CH_2), 2.21–2.27 м $[\text{1H, CH–C(CH}_3)_2]$, 3.93–3.99 м (1H, CHNH), 6.29 д (1H, CHNН, J 8.8 Гц), 6.68 т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 8.4, 2.6 Гц), 6.96–6.98 м (1H, 6-Н аром.), 7.20–7.26 м (1H, 5-Н аром.), 7.43–7.48 м (1H, 2-Н аром.), 8.52 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –112.42 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (12.0) $[M]^+$, 207 (12.0) $[\text{C}_4\text{H}_6\text{–NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 180 (5.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{–NH–CO}]^+$, 153 (5.0) $[\text{NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 137 (10.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}]^+$, 110 (100) $[\text{NH–Ph–F}]^+$, 95 (25.0) $[\text{F–Ph}]^+$, 83 (8.0) $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$, 43 (12.0) $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$. Найдено, %: С 70.29; Н 7.96; N 9.69; F 6.50. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. M 290.38.

(S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) мочеви́на [(S)-3b]. Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**S**)-**1**], 0.14 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изоцианата (**2b**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2485 г (81%), т.пл. 211–212°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH_3), 0.86 с (3H, CH_3), 0.91 с (3H, CH_3), 1.14–1.20 м (1H, CH_2), 1.27–1.33 м (1H, CH_2), 1.49–1.55 м (1H, CH_2), 1.61–1.65 м (2H, CH_2), 1.68–1.75 м (1H, CH_2), 2.21–2.27 м $[\text{1H, CH–C(CH}_3)_2]$, 3.96 д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.8, 4.6, 2.2 Гц), 6.18 д (1H, CHNН, J 8.7 Гц), 7.03–7.06 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.35–7.39 м (2H, 2,6-Н аром.), 8.31 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –122.84 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (12.0) $[M]^+$, 207 (12.0) $[\text{C}_4\text{H}_6\text{–NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 180 (5.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{–NH–CO}]^+$, 153 (5.0) $[\text{NH–C(O)–NH–Ph–F}]^+$, 137 (10.0) $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}]^+$, 110 (100) $[\text{NH–Ph–F}]^+$, 95 (25.0) $[\text{F–Ph}]^+$, 83 (8.0) $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$, 43 (12.0) $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$. Найдено, %: С 70.30; Н 7.97; N 9.62; F 6.52. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. M 290.38.

(R)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) мочеви́на [(R)-3b]. Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-**1**], 0.14 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изоцианата (**2b**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2597 г (85%), т.пл. 213–214°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ ,

м.д.: 0.75 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.14–1.20 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.49–1.55 м (1H, CH₂), 1.61–1.65 м (2H, CH₂), 1.68–1.75 м (1H, CH₂), 2.21–2.27 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.96 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.8, 4.6, 2.2 Гц), 6.18 д (1H, CHNH, J 8.7 Гц), 7.03–7.06 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.35–7.39 м (2H, 2,6-Н аром.), 8.31 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: –122.84 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (12.0) [M]⁺, 207 (12.0) [C₄H₆–NH–C(O)–NH–Ph–F]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 153 (5.0) [NH–C(O)–NH–Ph–F]⁺, 137 (10.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (100) [NH–Ph–F]⁺, 95 (25.0) [F–Ph]⁺, 83 (8.0) [C₆H₁₁]⁺, 43 (12.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 70.34; Н 8.02; N 9.64; F 6.51. C₁₇H₂₃FN₂O. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. *M* 290.38.

(*R/S*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) мочевины (*R/S*-3b). Получена аналогично соединению (*S*)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R/S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (*R/S*-1), 0.14 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изоцианата (**2b**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2352 г (77%), т.пл. 200–201°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.14–1.20 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.49–1.55 м (1H, CH₂), 1.61–1.65 м (2H, CH₂), 1.68–1.75 м (1H, CH₂), 2.21–2.27 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.96 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.8, 4.6, 2.2 Гц), 6.18 д (1H, CHNH, J 8.7 Гц), 7.03–7.06 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.35–7.39 м (2H, 2,6-Н аром.), 8.31 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: –122.84 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 (12.0) [M]⁺, 207 (12.0) [C₄H₆–NH–C(O)–NH–Ph–F]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 153 (5.0) [NH–C(O)–NH–Ph–F]⁺, 137 (10.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (100) [NH–Ph–F]⁺, 95 (25.0) [F–Ph]⁺, 83 (8.0) [C₆H₁₁]⁺, 43 (12.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 70.34; Н 8.02; N 9.64; F 6.51. C₁₇H₂₃FN₂O. Вычислено, %: С 70.32; Н 7.98; N 9.65; F 6.54. *M* 290.38.

(*S*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-хлорфенил) мочевины [(*S*)-3c]. Получена аналогично соединению (*S*)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(*S*)-1], 0.16 г (1.05 ммоль) 2-хлорфенил изоцианата (**2c**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2492 г (77%), т.пл. 213–214°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ ,

м.д.: 0.77 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.15–1.21 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.51–1.56 м (1H, CH₂), 1.64 т (1H, CH₂, J 4.4 Гц), 1.69 т (1H, CH₂, J 4.4 Гц), 1.72–1.77 м (1H, CH₂), 2.25 д.д.д.д [1H, CH–C(CH₃)₂], J_{HH} 13.1, 11.0, 4.7, 3.2 Гц], 3.99 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.8, 4.6, 2.2 Гц), 6.93 т.т (1H, 4-Н Ph, J_{HH} 7.6, 1.5 Гц), 7.06 д (1H, CHNH, J 8.6 Гц), 7.22 д.д.д (2H, 5-Н аром., J_{HH} 8.7, 7.3, 1.6 Гц), 7.38 д.д (1H, 3-Н аром., J_{HH} 8.0, 1.5 Гц), 8.03 с (1H, NH–Ph–Cl), 8.19 д.д (1H, 6-Н аром., J_{HH} 8.4, 1.6 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (5.0) [M]⁺, 279 (50.0) [C₃H₄–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 252 (20.0) [C₆H₁₁–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 209 (100) [C₈H₁₂–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 150 (7.0) [C₈H₁₁–NH–CO]⁺, 126 (25.0) [NH–Ph–Cl]⁺, 97 (15.0) [C₇H₁₃]⁺, 82 (3.0) [C₆H₁₀]⁺, 73 (16.0) [C₅H₁₃]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.56; Н 7.59; N 9.10. C₁₇H₂₃ClN₂O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. *M* 306.83.

(*R*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-хлорфенил) мочевины [(*R*)-3c]. Получена аналогично соединению (*S*)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(*R*)-1], 0.16 г (1.05 ммоль) 2-хлорфенил изоцианата (**2c**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.1772 г (55%), т.пл. 214–215°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 0.77 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.15–1.21 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.51–1.56 м (1H, CH₂), 1.64 т (1H, J 4.4 Гц, CH₂), 1.69 т (1H, J 4.4 Гц, CH₂), 1.72–1.77 м (1H, CH₂), 2.25 д.д.д.д [1H, CH–C(CH₃)₂], J_{HH} 13.1, 11.0, 4.7, 3.2 Гц], 3.99 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.8, 4.6, 2.2 Гц), 6.93 т.т (1H, 4-Н Ph, J_{HH} 7.6, 1.5 Гц), 7.06 д (1H, CHNH, J 8.6 Гц), 7.22 д.д.д (2H, 5-Н аром., J_{HH} 8.7, 7.3, 1.6 Гц), 7.38 д.д (1H, 3-Н аром., J_{HH} 8.0, 1.5 Гц), 8.03 с (1H, NH–Ph–Cl), 8.19 д.д (1H, 6-Н аром., J_{HH} 8.4, 1.6 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (5.0) [M]⁺, 279 (50.0) [C₃H₄–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 252 (20.0) [C₆H₁₁–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 209 (100) [C₈H₁₂–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 150 (7.0) [C₈H₁₁–NH–CO]⁺, 126 (25.0) [NH–Ph–Cl]⁺, 97 (15.0) [C₇H₁₃]⁺, 82 (3.0) [C₆H₁₀]⁺, 73 (16.0) [C₅H₁₃]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.52; Н 7.60; N 9.12. C₁₇H₂₃ClN₂O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. *M* 306.83.

(*R/S*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-хлорфенил) мочевины (*R/S*-3с). Получена аналогично соединению (**S**)-3а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R/S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (**R/S**-1), 0.16 г (1.05 ммоль) 2-хлорфенил изоцианата (**2с**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2337 г (77%), т.пл. 209–210°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.77 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.15–1.21 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.51–1.56 м (1H, CH₂), 1.64 т (1H, J 4.4 Гц, CH₂), 1.69 т (1H, J 4.4 Гц, CH₂), 1.72–1.77 м (1H, CH₂), 2.25 д.д.д.д [1H, CH–C(CH₃)₂, J_{HH} 13.1, 11.0, 4.7, 3.2 Гц], 3.99 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.8, 4.6, 2.2 Гц), 6.93 т.т (1H, 4-Н Ph, J_{HH} 7.6, 1.5 Гц), 7.06 д (1H, CHNH, J 8.6 Гц), 7.22 д.д.д (2H, 5-Н аром., J_{HH} 8.7, 7.3, 1.6 Гц), 7.38 д.д (1H, 3-Н аром., J_{HH} 8.0, 1.5 Гц), 8.03 с (1H, NH–Ph–Cl), 8.19 д.д (1H, 6-Н аром., J_{HH} 8.4, 1.6 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (5.0) [M]⁺, 279 (50.0) [C₃H₄–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 252 (20.0) [C₆H₁₁–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 209 (100) [C₈H₁₂–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 150 (7.0) [C₈H₁₁–NH–CO]⁺, 126 (25.0) [NH–Ph–Cl]⁺, 97 (15.0) [C₇H₁₃]⁺, 82 (3.0) [C₆H₁₀]⁺, 73 (16.0) [C₅H₁₃]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.52; Н 7.60; N 9.12. C₁₇H₂₃ClN₂O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. *M* 306.83.

(*S*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) мочевины [(*S*)-3д]. Получена аналогично соединению (**S**)-3а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(*S*)-1], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изоцианата (**2д**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2242 г (69%), т.пл. 181–182°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.15–1.20 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.51–1.55 м (1H, CH₂), 1.61–1.64 м (2H, CH₂), 1.71–1.76 м (1H, CH₂), 2.21–2.27 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.96 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.6, 4.6, 2.2 Гц), 6.33 д (1H, CHNH, J 8.7 Гц), 6.92 д.т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 7.9, 2.0, 0.9 Гц), 7.03 д.д.д (1H, 6-Н аром., J_{HH} 7.5, 2.1, 1.4 Гц), 7.12 д.д.д (1H, 5-Н аром., J_{HH} 8.2, 2.1, 1.0 Гц), 7.23 т.д (1H, 2-Н аром., J_{HH} 8.1, 1.5 Гц), 8.55 с (1H, NH–Ph–Cl). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (5.0) [M]⁺, 279 (50.0) [C₃H₄–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 252 (20.0) [C₆H₁₁–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺,

209 (100) [C₈H₁₂–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 150 (7.0) [C₈H₁₁–NH–CO]⁺, 126 (25.0) [NH–Ph–Cl]⁺, 97 (15.0) [C₇H₁₃]⁺, 82 (3.0) [C₆H₁₀]⁺, 73 (16.0) [C₅H₁₃]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.51; Н 7.55; N 9.09. C₁₇H₂₃ClN₂O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. *M* 306.83.

(*R*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) мочевины [(*R*)-3д]. Получена аналогично соединению (**S**)-3а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(*R*)-1], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изоцианата (**2д**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2387 г (74%), т.пл. 183–184°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.15–1.20 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.51–1.55 м (1H, CH₂), 1.61–1.64 м (2H, CH₂), 1.71–1.76 м (1H, CH₂), 2.21–2.27 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.96 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.6, 4.6, 2.2 Гц), 6.33 д (1H, CHNH, J 8.7 Гц), 6.92 д.т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 7.9, 2.0, 0.9 Гц), 7.03 д.д.д (1H, 6-Н аром., J_{HH} 7.5, 2.1, 1.4 Гц), 7.12 д.д.д (1H, 5-Н аром., J_{HH} 8.2, 2.1, 1.0 Гц), 7.23 т.д (1H, 2-Н аром., J_{HH} 8.1, 1.5 Гц), 8.55 с (1H, NH–Ph–Cl). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (5.0) [M]⁺, 279 (50.0) [C₃H₄–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 252 (20.0) [C₆H₁₁–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 209 (100) [C₈H₁₂–NH–C(O)–NH–Ph–Cl]⁺, 180 (5.0) [C₁₀H₁₇–NH–CO]⁺, 150 (7.0) [C₈H₁₁–NH–CO]⁺, 126 (25.0) [NH–Ph–Cl]⁺, 97 (15.0) [C₇H₁₃]⁺, 82 (3.0) [C₆H₁₀]⁺, 73 (16.0) [C₅H₁₃]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.59; Н 7.59; N 9.15. C₁₇H₂₃ClN₂O. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. *M* 306.83.

(*R/S*)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) мочевины (*R/S*-3д). Получена аналогично соединению (**S**)-3а из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R/S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (**R/S**-1), 0.16 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изоцианата (**2д**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2542 г (64%), т.пл. 185–186°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.75 с (3H, CH₃), 0.86 с (3H, CH₃), 0.91 с (3H, CH₃), 1.15–1.20 м (1H, CH₂), 1.27–1.33 м (1H, CH₂), 1.51–1.55 м (1H, CH₂), 1.61–1.64 м (2H, CH₂), 1.71–1.76 м (1H, CH₂), 2.21–2.27 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.96 д.д.д.д (1H, CHNH, J_{HH} 11.0, 8.6, 4.6, 2.2 Гц),

6.33 д (1H, CHNH, J 8.7 Гц), 6.92 д.т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 7.9, 2.0, 0.9 Гц), 7.03 д.д.д (1H, 6-Н аром., J_{HH} 7.5, 2.1, 1.4 Гц), 7.12 д.д.д (1H, 5-Н аром., J_{HH} 8.2, 2.1, 1.0 Гц), 7.23 т.д (1H, 2-Н аром., J_{HH} 8.1, 1.5 Гц), 8.55 с (1H, NH-Ph-Cl). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (5.0) $[M]^+$, 279 (50.0) $[C_3H_4-NH-C(O)-NH-Ph-Cl]^+$, 252 (20.0) $[C_6H_{11}-NH-C(O)-NH-Ph-Cl]^+$, 209 (100) $[C_8H_{12}-NH-C(O)-NH-Ph-Cl]^+$, 180 (5.0) $[C_{10}H_{17}-NH-CO]^+$, 150 (7.0) $[C_8H_{11}-NH-CO]^+$, 126 (25.0) $[NH-Ph-Cl]^+$, 97 (15.0) $[C_7H_{13}]^+$, 82 (3.0) $[C_6H_{10}]^+$, 73 (16.0) $[C_5H_{13}]^+$, 55 (5.0) $[C_4H_7]^+$, 43 (15.0) $[C_3H_7]^+$. Найдено, %: С 66.58; Н 7.60; N 9.11. $C_{17}H_{23}ClN_2O$. Вычислено, %: С 66.55; Н 7.56; N 9.13. M 306.83.

(S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) тиомочевина [(S)-3e]. Получена аналогично соединению (S)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (S)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(S)-1], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изотиоцианата (2e) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2465 г (76%), т.пл. 117–118°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.20–1.26 м (1H, CH₂), 1.34–1.40 м (1H, CH₂), 1.53–1.59 м (1H, CH₂), 1.65–1.70 м (2H, CH₂), 1.72–1.76 м (1H, CH₂), 2.26–2.33 м [1H, CH-C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 6.86 т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 8.4, 2.9 Гц), 7.19–7.26 м (1H, 6-Н аром.), 7.31 т.д (1H, 5-Н аром., J_{HH} 8.2, 6.8 Гц), 7.82 д (1H, 2-Н аром., J 12.1 Гц), 7.97 д (1H, NH-CH, J 8.4 Гц), 9.76 с (1H, NH-Ph-F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: -112.58 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (15.0) $[C_{10}H_{17}-NH-C-NH-Ph-F]^+$, 164 (7.0) $[C_{10}H_{17}-NH-C]^+$, 154 (15.0) $[SC-NH-Ph-F]^+$, 137 (20.0) $[C_{10}H_{17}]^+$, 110 (95.0) $[NH-Ph-F]^+$, 95 (100) $[Ph-F]^+$, 83 (5.0) $[C_6H_{11}]^+$, 73 (3.0) $[C_5H_{13}]^+$, 57 (5.0) $[C_4H_9]^+$, 43 (15.0) $[C_3H_7]^+$. Найдено, %: С 66.65; Н 7.56; N 9.13; F 6.22; S 10.44. $C_{17}H_{23}FN_2S$. Вычислено, %: С 66.63; Н 7.57; N 9.14; F 6.20; S 10.46. M 306.44.

(R)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) тиомочевина [(R)-3e]. Получена аналогично соединению (S)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (R)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(R)-1], 0.16 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изотиоцианата (2e) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.1421 г

(44%), т.пл. 113–114°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.20–1.26 м (1H, CH₂), 1.34–1.40 м (1H, CH₂), 1.53–1.59 м (1H, CH₂), 1.65–1.70 м (2H, CH₂), 1.72–1.76 м (1H, CH₂), 2.26–2.33 м [1H, CH-C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 6.86 т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 8.4, 2.9 Гц), 7.19–7.26 м (1H, 6-Н аром.), 7.31 т.д (1H, 5-Н аром., J_{HH} 8.2, 6.8 Гц), 7.82 д (1H, 2-Н аром., J 12.1 Гц), 7.97 д (1H, NHCH, J 8.4 Гц), 9.76 с (1H, NH-Ph-F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: -112.58 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (15.0) $[C_{10}H_{17}-NH-C-NH-Ph-F]^+$, 164 (7.0) $[C_{10}H_{17}-NH-C]^+$, 154 (15.0) $[SC-NH-Ph-F]^+$, 137 (20.0) $[C_{10}H_{17}]^+$, 110 (95.0) $[NH-Ph-F]^+$, 95 (100) $[Ph-F]^+$, 83 (5.0) $[C_6H_{11}]^+$, 73 (3.0) $[C_5H_{13}]^+$, 57 (5.0) $[C_4H_9]^+$, 43 (15.0) $[C_3H_7]^+$. Найдено, %: С 66.66; Н 7.55; N 9.16; F 6.20; S 10.43. $C_{17}H_{23}FN_2S$. Вычислено, %: С 66.63; Н 7.57; N 9.14; F 6.20; S 10.46. M 306.44.

(R/S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фторфенил) тиомочевина (R/S-3e). Получена аналогично соединению (S)-3a из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (R/S)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (R/S-1), 0.16 г (1.05 ммоль) 3-фторфенил изотиоцианата (2e) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.1421 г (44%), т.пл. 116–117°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.20–1.26 м (1H, CH₂), 1.34–1.40 м (1H, CH₂), 1.53–1.59 м (1H, CH₂), 1.65–1.70 м (2H, CH₂), 1.72–1.76 м (1H, CH₂), 2.26–2.33 м [1H, CH-C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 6.86 т.д (1H, 4-Н аром., J_{HH} 8.4, 2.9 Гц), 7.19–7.26 м (1H, 6-Н аром.), 7.31 т.д (1H, 5-Н аром., J_{HH} 8.2, 6.8 Гц), 7.82 д (1H, 2-Н аром., J 12.1 Гц), 7.97 д (1H, NHCH, J 8.4 Гц), 9.76 с (1H, NH-Ph-F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: -112.58 (1F). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (15.0) $[C_{10}H_{17}-NH-C-NH-Ph-F]^+$, 164 (7.0) $[C_{10}H_{17}-NH-C]^+$, 154 (15.0) $[SC-NH-Ph-F]^+$, 137 (20.0) $[C_{10}H_{17}]^+$, 110 (95.0) $[NH-Ph-F]^+$, 95 (100) $[Ph-F]^+$, 83 (5.0) $[C_6H_{11}]^+$, 73 (3.0) $[C_5H_{13}]^+$, 57 (5.0) $[C_4H_9]^+$, 43 (15.0) $[C_3H_7]^+$. Найдено, %: С 66.66; Н 7.55; N 9.16; F 6.20; S 10.43. $C_{17}H_{23}FN_2S$. Вычислено, %: С 66.63; Н 7.57; N 9.14; F 6.20; S 10.46. M 306.44.

(S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) тиомочевина [(S)-3f].

Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**S**)-**1**], 0.16 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изотиоцианата (**2f**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2371 г (73%), т.пл. 100–101°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.20–1.25 м (1H, CH₂), 1.33–1.39 м (1H, CH₂), 1.51–1.58 м (1H, CH₂), 1.64–1.68 м (2H, CH₂), 1.70–1.76 м (1H, CH₂), 2.25–2.31 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 7.11–7.15 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.50–7.56 м (2H, 2,6-Н аром.), 7.75 д (1H, NHCH, *J* 8.4 Гц), 9.47 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –119.11 (1F). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (15.0) [C₁₀H₁₇–NH–C–NH–Ph–F]⁺, 164 (7.0) [C₁₀H₁₇–NH–C]⁺, 154 (15.0) [SC–NH–Ph–F]⁺, 137 (20.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (95.0) [NH–Ph–F]⁺, 95 (100) [Ph–F]⁺, 83 (5.0) [C₆H₁₁]⁺, 73 (3.0) [C₅H₁₃]⁺, 57 (5.0) [C₄H₉]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.62; Н 7.58; N 9.14; F 6.19; S 10.47. C₁₇H₂₃FN₂S. Вычислено, %: С 66.63; Н 7.57; N 9.14; F 6.20; S 10.46. *M* 306.44.

(R)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) тиомочевина [(R)-3f]. Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-**1**], 0.16 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изотиоцианата (**2f**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2392 г (74%), т.пл. 98–99°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.20–1.25 м (1H, CH₂), 1.33–1.39 м (1H, CH₂), 1.51–1.58 м (1H, CH₂), 1.64–1.68 м (2H, CH₂), 1.70–1.76 м (1H, CH₂), 2.25–2.31 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 7.11–7.15 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.50–7.56 м (2H, 2,6-Н аром.), 7.75 д (1H, NHCH, *J* 8.4 Гц), 9.47 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –119.11 (1F). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (15.0) [C₁₀H₁₇–NH–C–NH–Ph–F]⁺, 164 (7.0) [C₁₀H₁₇–NH–C]⁺, 154 (15.0) [SC–NH–Ph–F]⁺, 137 (20.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (95.0) [NH–Ph–F]⁺, 95 (100) [Ph–F]⁺, 83 (5.0) [C₆H₁₁]⁺, 73 (3.0) [C₅H₁₃]⁺, 57 (5.0) [C₄H₉]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.61; Н 7.59; N 9.11; F 6.22; S 10.47. C₁₇H₂₃FN₂S. Вычислено, %: С 66.63; Н 7.57; N 9.14; F 6.20; S 10.46. *M* 306.44.

(R/S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-фторфенил) тиомочевина (R/S)-3f. Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R/S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (**R/S**)-**1**, 0.16 г (1.05 ммоль) 4-фторфенил изотиоцианата (**2f**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2837 г (88%), т.пл. 99–100°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.92 с (3H, CH₃), 1.20–1.25 м (1H, CH₂), 1.33–1.39 м (1H, CH₂), 1.51–1.58 м (1H, CH₂), 1.64–1.68 м (2H, CH₂), 1.70–1.76 м (1H, CH₂), 2.25–2.31 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 7.11–7.15 м (2H, 3,5-Н аром.), 7.50–7.56 м (2H, 2,6-Н аром.), 7.75 д (1H, NHCH, *J* 8.4 Гц), 9.47 с (1H, NH–Ph–F). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: –119.11 (1F). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (15.0) [C₁₀H₁₇–NH–C–NH–Ph–F]⁺, 164 (7.0) [C₁₀H₁₇–NH–C]⁺, 154 (15.0) [SC–NH–Ph–F]⁺, 137 (20.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (95.0) [NH–Ph–F]⁺, 95 (100) [Ph–F]⁺, 83 (5.0) [C₆H₁₁]⁺, 73 (3.0) [C₅H₁₃]⁺, 57 (5.0) [C₄H₉]⁺, 43 (15.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 66.61; Н 7.59; N 9.11; F 6.22; S 10.47. C₁₇H₂₃FN₂S. Вычислено, %: С 66.63; Н 7.57; N 9.14; F 6.20; S 10.46. *M* 306.44.

(S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) тиомочевина [(S)-3g]. Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**S**)-**1**], 0.18 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изотиоцианата (**2g**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2510 г (74%), т.пл. 95–96°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.20–1.26 м (1H, CH₂), 1.34–1.40 м (1H, CH₂), 1.53–1.59 м (1H, CH₂), 1.65–1.70 м (2H, CH₂), 1.72–1.76 м (1H, CH₂), 2.26–2.33 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 7.10 д.д (1H, 4-Н аром., *J*_{HH} 8.2, 2.2 Гц), 7.31 т (1H, 6-Н аром., *J* 8.0 Гц), 7.38 д.д.д (1H, 5-Н аром., *J*_{HH} 8.3, 2.2, 1.0 Гц), 7.96 уш.с (1H, 2-Н аром.), 7.99 д (1H, NHCH, *J* 8.5 Гц), 9.75 с (1H, NH–Ph–Cl). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 287 (15.0) [C₁₀H₁₇–NH–C–NH–Ph]⁺, 169 (100) [SC–NH–Ph–Cl]⁺, 153 (15.0) [NH–C–Ph–Cl]⁺, 137 (20.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (50.0) [Ph–Cl]⁺, 95 (10.0) [C₇H₁₁]⁺, 68 (3.0) [C₅H₈]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (5.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 63.20; Н 7.20; N 8.70; S 9.95. C₁₇H₂₃ClN₂S.

Вычислено, %: С 63.24; Н 7.18; N 8.68; S 9.93. *M* 322.90.

(R)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) тиомочевина [(R)-3g]. Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина [(**R**)-**1**], 0.18 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изотиоцианата (**2g**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.2607 г (77%), т.пл. 83–84°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.20–1.26 м (1H, CH₂), 1.34–1.40 м (1H, CH₂), 1.53–1.59 м (1H, CH₂), 1.65–1.70 м (2H, CH₂), 1.72–1.76 м (1H, CH₂), 2.26–2.33 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 7.10 д.д (1H, 4-Н аром., *J*_{HH} 8.2, 2.2 Гц), 7.31 т (1H, 6-Н аром., *J* 8.0 Гц), 7.38 д.д.д (1H, 5-Н аром., *J*_{HH} 8.3, 2.2, 1.0 Гц), 7.96 уш.с (1H, 2-Н аром.), 7.99 д (1H, NHCH, *J* 8.5 Гц), 9.75 с (1H, NH–Ph–Cl). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 287 (15.0) [C₁₀H₁₇–NH–C–NH–Ph]⁺, 169 (100) [SC–NH–Ph–Cl]⁺, 153 (15.0) [NH–C–Ph–Cl]⁺, 137 (20.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (50.0) [Ph–Cl]⁺, 95 (10.0) [C₇H₁₁]⁺, 68 (3.0) [C₅H₈]⁺, 55 (5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (5.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 63.22; Н 7.21; N 8.72; S 9.90. C₁₇H₂₃ClN₂S. Вычислено, %: С 63.24; Н 7.18; N 8.68; S 9.93. *M* 322.90.

(R/S)-1-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-хлорфенил) тиомочевина (R/S)-3g. Получена аналогично соединению (**S**)-**3a** из 0.2 г (1.05 ммоль) гидрохлорида (*R/S*)-1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина (*R/S*)-**1**), 0.18 г (1.05 ммоль) 3-хлорфенил изотиоцианата (**2g**) и 0.11 г (1.05 ммоль) триэтиламина. Выход 0.28028 г (82%), т.пл. 87–88°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 0.82 с (3H, CH₃), 0.87 с (3H, CH₃), 0.93 с (3H, CH₃), 1.20–1.26 м (1H, CH₂), 1.34–1.40 м (1H, CH₂), 1.53–1.59 м (1H, CH₂), 1.65–1.70 м (2H, CH₂), 1.72–1.76 м (1H, CH₂), 2.26–2.33 м [1H, CH–C(CH₃)₂], 3.07–3.12 м (1H, CHNH), 7.10 д.д (1H, 4-Н аром., *J*_{HH} 8.2, 2.2 Гц), 7.31 т (1H, 6-Н аром., *J* 8.0 Гц), 7.38 д.д.д (1H, 5-Н аром., *J*_{HH} 8.3, 2.2, 1.0 Гц), 7.96 уш.с (1H, 2-Н аром.), 7.99 д (1H, NHCH, *J* 8.5 Гц), 9.75 с (1H, NH–Ph–Cl). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 287 (15.0) [C₁₀H₁₇–NH–C–NH–Ph]⁺, 169 (100) [SC–NH–Ph–Cl]⁺, 153 (15.0) [NH–C–Ph–Cl]⁺, 137 (20.0) [C₁₀H₁₇]⁺, 110 (50.0) [Ph–Cl]⁺, 95 (10.0) [C₇H₁₁]⁺, 68 (3.0) [C₅H₈]⁺, 55

(5.0) [C₄H₇]⁺, 43 (5.0) [C₃H₇]⁺. Найдено, %: С 63.22; Н 7.21; N 8.72; S 9.90. C₁₇H₂₃ClN₂S. Вычислено, %: С 63.24; Н 7.18; N 8.68; S 9.93. *M* 322.90.

ВЫВОДЫ

Синтезирована серия 1,3-дизамещённых мочеви́н, содержащих в своей структуре оптически активную бициклическую липофильную группу природного происхождения по реакции рацемического, а также энантиомерно чистых *L*- и *D*-изомеров 1,1,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амина с ароматическими изотиоцианатами и изотиоцианатами с выходом до 88%. Синтезированные мочевины – перспективные ингибиторы репликации РНК-вирусов и растворимой эпоксидгидролазы человека.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-60024.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Питушкин Д.А., Бурми́стров В.В., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 339–351. [Pitushkin D.A., Burmistrov V.V., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*.] doi 10.1134/S1070428021030027
2. Rasheed A., Farhat R. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2013**, *4*, 2502–2516. doi 10.13040/IJPSR.0975-8232.4(7).2502-16
3. Boger D.L., Brotherton C.E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4050–4055. doi 10.1021/cc990064+
4. Burmistrov V., Morisseau C., D'yachenko V., Rybakov V.B., Butov G.M., Hammock B.D. *J. Fluor. Chem.* **2019**, *220*, 48–53. doi 10.1016/j.jfluchem.2019.02.005
5. Wang X.M., Mao S., Cao L., Xie X.X., Xin M.H., Lian J.F., Cao Y.X., Zhang S.Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 5662–5671. doi 10.1016/j.bmc.2015.07.017
6. Ghosh A.K., Brindisi M. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 2751–2788. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01541
7. Hwang S.H., Weckler 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

8. Lee K.S.S., Liu J.Y., Wagner K.M., Pakhomova S., Dong H., Morisseau C., Fu S.H., Yang J., Wang P., Ulu A., Mate C.A., Nguyen L.V., Hwang S.H., Edin M.L., Mara A.A., Wulff H., Newcomer M.E., Zeldin D.C., Hammock B.D. *J. Med. Chem.* **2015**, *57*, 7016–7030. doi 10.1021/jm500694p
9. 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*, 2193–2197. doi 10.1016/j.bmcl.2014.03.016
10. Buchbauer G., Spreitzer H., Puringer C. *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 367–373. doi 10.1002/ardp.19903230609
11. Stavrov G., Valcheva V., Philipova I., Doytchinov I. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 372–379. doi 10.1016/j.ejmech.2013.10.015
12. Romashov L.V., Ananikov V.P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10593–10598. doi 10.1039/C6OB01731B
13. Galkin K., Ananikov V.P. *Chem. Sus. Chem.* **2019**, *12*, 2976–2982. doi 10.1002/cssc.201900592
14. Ameredes B.T., Calhoun W.J., Barnes P.J. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2006**, *174*, 965–969. doi 10.1164/rccm.2606001
15. Shepherd R.G., Baughn C., Cantrall M.L., Goodstein B., Thomas J.P., Wilkinson R.G. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1966**, *135*, 686–710. doi 10.1111/j.1749-6632.1966.tb45516.x
16. Burmistrov V., Morisseau C., Karlov D., Pitushkin D., Vernigora A., Rasskazova E., Butov G.M., Hammock B.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127430. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127430
17. Новаков И.А., Навроцкий М.Б., Мкртчян А.С., Волобоев С.Н., Вострикова О.В., Вернигора А.А., Брунилин Р.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1781–1788. [Novakov I.A., Nawrozkiy M.B., Mkrtychyan A.S., Voloboev S.N., Vostrikova O.V., Vernigora A.A., Brunilin R.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1742–1748.] doi 10.1134/S1070428019110162

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: IX. 1-(1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-3-R Ureas and Thioureas

Y. P. Kuznetsov^a, E. K. Degtyarenko^a, V. V. Burmistrov^a, M. H. Abbas Saeef^a,
D. A. Pitushkin^b, A. A. Vernigora^a, and G. M. Butov^{b, *}

^a Volgograd State Technical University (VSTU), Leninskii prosp., 28, Volgograd, 400005 Russia

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

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

Received December 28, 2020; revised January 11, 2021; accepted January 12, 2021

Series of 1,3-disubstituted ureas and thioureas, containing optically active bicyclic lipophilic group of natural origin was synthesized by reaction of (*R*, *S* and *R/S*)-1,1,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptane-2-amine with aromatic isocyanates and isothiocyanates with up to 85% and 88% yield. Synthesized ureas are promising as replication inhibitors of RNA-viruses and inhibitors of human soluble epoxide hydrolase.

Keywords: natural compounds, bicyclo[2.2.1]heptane, isocyanate, isothiocyanate, urea, halogenated aromatic isocyanates, soluble epoxide hydrolase, optical isomerism, racemate