

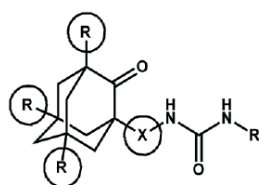
## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ИНГИБИТОРОВ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ sEH УРЕИДНОГО ТИПА И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

Бутов Г.М.,<sup>a</sup> Бурмистров В.В.,<sup>a</sup> Morisseau C.,<sup>b</sup> Hammock B.D.<sup>b</sup>

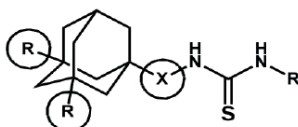
<sup>a</sup> Волжский политехнический институт (филиал)  
Волгоградского государственного технического университета,  
404121, Волгоградская обл., г. Волжский, ул. Энгельса 42а,  
e-mail: butov@volpi.ru

<sup>b</sup> University of California Davis, USA, 95616, Davis, 1 Shields ave., Briggs Hall

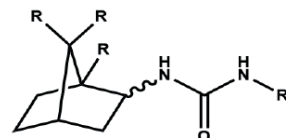
Растворимая эпоксидгидролаза (sEH) человека является мишенью для лечения различных заболеваний. Адамантилсодержащие 1,3-дизамещенные мочевины (**A**) систематически исследуются в качестве ингибиторов sEH. Высокая липофильность одного из связанных с мочевиной группой фрагментов молекулы ингибиторов sEH необходима для высокой активности. Однако высокая липофильность делает такие молекулы более предпочтительными мишенями для цитохромов P450 и снижает их водорастворимость. Для устранения этих недостатков осуществлен дизайн ингибиторов, заключающийся во введении заместителей **R** в узловые положения адамантана, акцепторных (оксо, галоген) и мостиковых групп **X** (**I** и **II**); изостерическая замена на тиоуреидную группу (**II**),



**I**

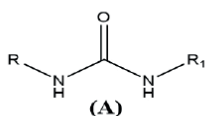


**II**

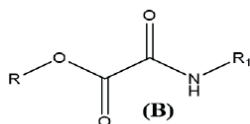


**III**

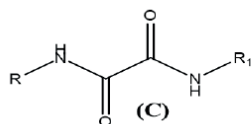
а также замена уреидной группы на другие группы: оксамидную (**B-C**), гидантоиновую (**D**), имидазолидин-2,4,5-трионовую (**E**).



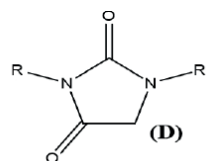
**(A)**



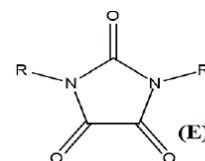
**(B)**



**(C)**



**(D)**



**(E)**

Другим направлением дизайна была изостерическая замена адамантильной группы на бициклические фрагменты, позволяющие снизить липофильность адамантильной группы и увеличить их конформационную подвижность (**III**). Синтезирована серия 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих в своей структуре циклогептильный, бицикло[2.2.1]гептильный, борнильный и норборнильный фрагменты. Найдены зависимости типа «структура-свойства» и «структура-активность». Установлено влияние объемных факторов липофильной группы на ингибирование различных гидролаз: человеческой *hsEH*, мышьиной *msEH* и крысиной *rsEH*.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект 4.7491.2017/БЧ); Гранта № МК-5809.2015.3 и Стипендии № СП-2486.2018.4 Президента РФ; Грантов РФФИ: № 16-33-00172, № 16-43-340116, № 18-43-343002.