

Б. П. Гладких², В. С. Дьяченко^{1, 2}, Д. В. Данилов^{1, 2}, Г. М. Бутов^{1, 2}

**4-((4-(3-(3,5-ДИХЛОРАДАМАНТАН-1-ИЛ)УРЕИДО)ЦИКЛОГЕКСИЛ)ОКСИ)БЕНЗОЙНАЯ
КИСЛОТА – КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МОЩНЫЙ ИНГИБИТОР
РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ sEH И ПОДХОДЫ К ЕЕ ПОЛУЧЕНИЮ***

¹ Волжский политехнический институт (филиал)

Волгоградского государственного технического университета

² Волгоградский государственный технический университет

E-mail: v.s.dyachenko@mail.ru

Была получена 1,3-дихлорадамантилсодержащая мочеви́на, содержащая остаток транс-4-амино-(цикло-гексилокси)бензойной кислоты, как потенциальный мощный ингибитор растворимой эпоксидгидролазы sEH. Проведена молекулярная стыковка ингибитора с исследуемой мишенью.

Ключевые слова: мочеви́на, растворимая эпоксидгидролаза (sEH), 1,3-дихлорадамантан, докинг.

© Гладких Б. П., Дьяченко В. С., Данилов Д. В., Бутов Г. М., 2023.

* Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 21-73-20123.

Введение

Растворимая эпоксидгидролаза (sEH) представляет собой фермент, гидролизующий эпоксиды до соответствующих вицинальных диолов [1; 2]. sEH млекопитающих в основном экспрессируется в цитозоле [3], и его экспрессия различается у разных видов животных, например, у крыс sEH ниже, чем у мышей [4]. Кроме того, sEH индуцируется альфа-клеткой, активируемой пролифератором пероксисом (PPAR α) [3; 5]. Воспалительные состояния также являются результатом повышенной экспрессии sEH [6]. Основное место в ответной реакции организма на воспалительную реакцию занимает продукция биоактивных липидов из арахидоновой кислоты [7]. Эйкозаноиды обладают защитным действием и являются жизненно важными метаболитами арахидоновой кислоты в трех метаболических путях. Путь, в котором участвует растворимая эпоксидгидролаза (sEH), представляет собой путь цитохрома P450 (CYP), который образует эпоксиэйкозатетраеновые кислоты и гидроксиейкозатетраеновые кислоты. Эпоксиэйкозатетраеновые кислоты, в свою очередь, метаболизируются под действием sEH до дигидроксиейкозатетраеновых кислот. Вторым и третьим путями являются липоксигеназный (LOX) путь, который катализирует образование липоксинов и лейкотриенов [8], и циклооксигеназный (COX) путь, который продуцирует простаноиды [9]. Многие метаболиты АК на цитохромном пути представляют собой эпоксиды, такие как 8,9-, 11,12-, 14-15-эпоксиэйкозатетраеновые кислоты.

Как эпоксиэйкозатетраеновые кислоты, секретлируемые астроцитами, так и синтетические могут стимулировать пролиферацию эндотелиальных клеток, образование трубочек и ангиогенез в матричном геле *in vivo* [10–12]. Ангиогенез критически зависит от миграции эндотелиальных клеток [13].

Можно сделать вывод, что ингибирование sEH естественным образом дает эффект, который проявляется в уменьшении воспалительных состояний, но, в свою очередь, «открывает» новые пути, ведущие к усилению ангиогенеза. Новой стратегией терапии может стать изучение ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы sEH с высокой активностью в отношении других мишеней, участвующих в воспалительных состояниях и прогрессировании раковых опухолей.

Экспериментальная часть

Исходные триэтиламин (BioUltra $\geq 99,5$ %, CAS 121-44-8), дифенилфосфорилазид (97 %, CAS 26386-88-9) производства фирмы «Sigma-Aldrich». Диэтиловый эфир, толуол, бензол, тионилхлорид очищали известными методами. *Транс*-4-амино(циклогексилокси)бензойная кислота была получена по методу, описанному в работе [14].

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «Agilent GC 7820A/MSD 5975» (Agilent Technologies, США). ЯМР ^1H выполнен на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе DMSO- d_6 ; химические сдвиги ^1H приведены относительно SiMe $_4$. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

3,5-Дигидроксиадамантан-1-илкарбоновая кислота (2)

К раствору 5 г (89 ммоль) KOH в 350 мл воды добавляли 12,8 г (81 ммоль) KMnO $_4$. После нагревания полученного раствора до 50 °C порциями добавляли 15,9 г (81 ммоль) 3-дигидроксиадамантан-1-илкарбоновой кислоты **1**. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали при этой температуре 5 ч. После охлаждения добавляли 6 н. HCl до pH 8–9, а затем – гидросульфит натрия. Выпавшую непрореагировавшую кислоту **1** отфильтровывали и фильтрат насыщали хлоридом натрия. Продукт дважды экстрагировали смесью растворителей (этилацетат метанол 3:1), затем отделяли и концентрировали органический слой. Полученную смесь кислот растворяли в воде. Примесь одноатомной кислоты отфильтровывали, а насыщенный водный раствор концентрировали с получением целевого продукта чистотой 99 %. Непрореагировавшую кислоту **1** повторно вводили в реакцию окисления с получением кислоты **2**. Выход составил 14,1 г (66 ммоль 82 %) Масс-спектр, m/z (Иотн. %): 212 (18 % [M] $^+$), 167 (75 % [(HO) $_2$ -Ad] $^+$). Вычислено: C $_{11}$ H $_{16}$ O $_4$: C 62,25; H 7,60. Найдено: C 62,28; H 7,64. M = 212,25.

3,5-Дихлорадамантан-1-илкарбоновая кислота (4)

К раствору 10 г (47 ммоль) 3,5-дигидроксиадамантан-1-илкарбоновой кислоты **2** и 40 мл

сухого бензола добавляли 18,5 г (155 ммоль) тионилхлорида и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученный хлорангидрид без выделения и очистки суспендировали в 1М водном растворе NaOH (100 мл) и перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. Полученный раствор промывали дихлорметаном (100 мл) и подкисляли соляной кислотой до pH 1,0. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (200 мл) и сушили. Кислоту перекристаллизовывали из растворителя – этилацетат/гексан. Выход 7,96 г (68 %), белые кристаллы, т. пл. 162–163 °С. Масс-спектр, m/z (Иотн. %): 266 (1 % [M]⁺), 231 (3 % [(Cl)₂-Ad-C(O)]⁺), 205 (100 % [(Cl)₂-Ad]⁺). Вычислено: C₁₁H₁₃Cl₂O: С 49,38; Н 4,90. Найдено: С 49,40; Н 4,92. М = 267,57.

3,5-Дихлорадамантан-1-илизоцианат (5)

К смеси 7,0 г (28 ммоль) 3,5-дихлорадамантан-1-илкарбоновой кислоты **4** и 2,8 г (28 ммоль) триэтиламина в 70 мл безводного толуола по каплям в течение 30 мин добавляли 7,7 г (28 ммоль) дифенилфосфорилазида при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали 30 мин до полного прекращения выделения азота. Тoluол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Контроль чистоты продукта проводили методом ГХ-МС. Выход 6,1 г (88 %), белые кристаллы, т. пл. 105 °С. Масс-спектр, m/z (Иотн. %): 245 (70 % [M]⁺), 210 (100 % [Cl-Ad-NCO]⁺), 175 (28 % [Ad-NCO]⁺). Вычислено: C₁₁H₁₃Cl₂NO₂: С 53,68; Н 5,32. Найдено: С 53,70; Н 5,36. М = 246,13.

4-((4-(3-(3,5-Дихлорадамантан-1-ил)уреидо)циклогексил)окси)-бензойная кислота (7)

К 0,2 г (0,81 ммоль) 3,5-Дихлорадамантан-1-илизоцианату **5** в 5 мл диэтилового эфира прибавляли 0,2 г (0,85 ммоль) *транс*-4-амино(циклогексил)окси)бензойной кислоты **6** и 0,14 мл триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 часов. После добавления 5 мл 1н HCl, смесь перемешивали в течение 1 часа. Выпав-

ший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0,191 г (49 %), т.пл. 209 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ) м.д.: 0,92–1,49 м (4Н, циклогекс. CH₂), 1,70 д (2Н, Ad, J 6,2 Гц), 1,76–1,87 м (2Н, циклогекс. CH₂), 1,93 кв. (4Н, Ad, J = 11,9 Гц), 2,09 т (2Н, Ad, J = 9,9 Гц), 2,16–2,29 м (2Н, циклогекс. CH₂), 2,30–2,38 м (5Н, Ad), 3,07 кд (1Н, CH-NH, J = 39,0, 7,1 Гц), 4,34–4,45 м (1Н, CH-O-), 5,74 д (1Н, NH-CH, J = 7,7 Гц), 5,88 с (1Н, NH-Ad), 6,90–7,42 м (4Н, аром), 12,56 с (1Н, COOH). ЯМР ¹³C (100 МГц, DMSO-d₆, δ) м. д.: 30,11 (C¹³, C¹⁷), 30,64 (C¹⁴, C¹⁶), 32,33 (C³), 38,52 (C²), 44,44 (C⁴, C¹⁰), 44,41 (C¹²), 49,82 (C⁸, C⁹), 49,89 (C⁶), 55,28 (C¹), 67,23 (C⁵, C⁷), 74,78 (C¹⁵), 115,53 (C¹⁹, C²³), 125,19 (C²¹), 131,81 (C²⁰, C²²), 156,76 (C¹¹), 161,54 (C¹⁸), 167,41 (C²⁴). Вычислено: C₂₄H₃₀Cl₂N₂O₄: С 59,88; Н 6,28; N 5,82. Найдено: С 59,90; Н 6,30; N 5,84. М = 481,41.

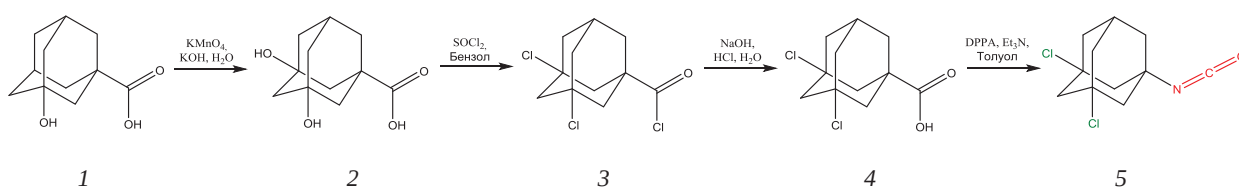
Обсуждение результатов

В литературе описаны [15] методы синтеза 3,5-дихлорадамантилкарбоновой кислоты **4**, которая может выступать прекурсором для получения изоцианата **5**. Также был описан метод синтеза кислоты **4** из адамантан-1-илкарбоновой кислоты с выходом 84 %, заключающийся в использовании в качестве хлорирующего агента четыреххлористого углерода, а в качестве катализатора – триацетилацетоната магния. Реакцию проводят в микроавтоклаве при температуре 200 °С.

Авторами для синтеза кислоты **4** предложен трехстадийный способ получения (схема 1) из 3-гидроксиадамантан-1-илкарбоновой кислоты **1**, исключая использование повышенных температур и давлений.

На первой стадии кислоту **1** окисляли перманганатом калия в присутствии гидроксида калия в водном растворе при температуре кипения воды в течение 5 ч, с последующим доокислением выделенной непрореагировавшей кислоты **1**. Суммарный выход продукта **2** составил 82 %.

Схема 1



На второй стадии полученную и очищенную 3,5-дигидроксиадамантан-1-илкарбоновую кислоту **2** обрабатывали тионилхлоридом (ТХ) при мольном соотношении 2 : ТХ, равном 1÷3,3, в сухом бензоле. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением хлорангидрида **3**. Выход промежуточного хлорангидрида **3** составлял 91 %. Контроль за реакцией осуществляли методом ГХ-МС.

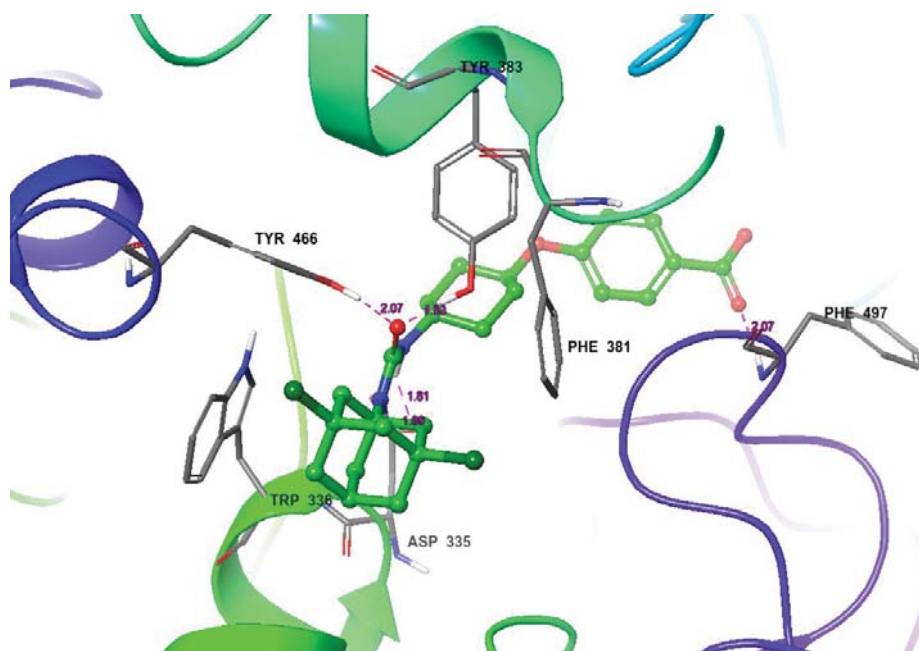
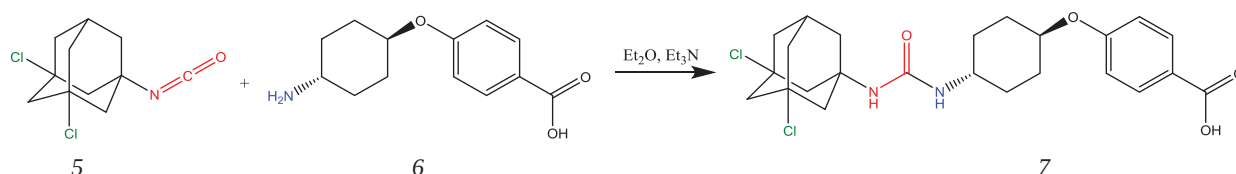
Так как реакция оказывалась не хемоселективной, а происходило замещение не только гидроксильных групп в адамантильном радикале, но и гидроксила карбоксильной группы, то потребовалась дополнительная третья стадия. Поэтому полученный хлорангидрид **3** после удаления растворителя подвергали щелочному гидролизу при комнатной температуре в течение 8 ч. Выделение 3,5-дихлорадамантан-1-ил-карбоновой кислоты **4** осуществляли добавлением соляной кислоты. Выход кислоты **4** составил 68 %. При этом проведение второй и третьей стадий можно осуществлять без выделения и очистки хлорангидрида **3**, что

позволит повысить конечный выход кислоты **4**.

Синтезированную кислоту **4** в дальнейшем использовали для получения 3,5-дихлорадамантан-1-илизоцианата **5**. Из существующих методов получения изоцианатов авторами был предложен метод с участием дифенилфосфорилзида (ДФФА). В отличие от известного метода, например, применение азидата натрия и перегруппировки Курциуса (3 стадии), этот метод является одностадийным с малым числом стадий выделения, и тем самым обеспечивающий высокий выход целевого изоцианата. Таким образом, обработкой 3,5-дихлорадамантан-1-ил-карбоновой кислоты **4** эквимольными количествами дифенилфосфорилзида (ДФФА) в присутствии триэтиламина синтезирован 3,5-дихлорадамантан-1-илизоцианат **5** с выходом 88 %.

Далее на основе 3,5-дихлорадамантан-1-илизоцианата **5** была впервые получена мочевины **7** (схема 2), содержащая 3,5-дихлорадамантильный фрагмент. Выбор амина **6** связан с проявлением у мочевины более высокой ингибирующей активности и улучшенного фармакологического профиля.

Схема 2

Докинг лиганда **7** с she

Синтез 1,3-дизамещенной мочевины **7** осуществляли в среде безводного диэтилового эфира в течение 12 ч, при комнатной температуре, в присутствии триэтиламина, выход 49 %.

Для предварительной оценки ингибирующей активности мочевины **7**, проведен молекулярный докинг с помощью комплекса **7** с sEH (PDB: ID: 5AM3).

Мочевинный фрагмент лиганда **7** образует 4 водородные связи в активном кармане фермента с аминокислотными остатками Trp383, Trp466 и Asp335. Адамантовый фрагмент расположен внутри гидрофобного кармана, образованного остатками Trp336, Met 339, Ile363 и Phe381. Также карбонильный атом кислотной группы способен образовывать дополнительную водородную связь с аминокислотным остатком Phe497. Свободная энергия связывания MM/GBSA составляет 56,52 ккал/моль. Следует отметить, что 1,3-дихлорадамантильный фрагмент расположен вблизи остатков ароматических аминокислот Trp336 и Phe381. Атом хлора вблизи Trp336 расположен на расстоянии 3,3 Å, второй атом хлора вблизи Phe381 расположен на расстоянии 3,18 Å. В связи с тем, что между фрагментом мочевины и адамантильным радикалом нет спейсера, адамантан не способен к «вращению» или «изгибу». Это позволяет атомам хлора образовывать взаимодействие Cl-π с Trp336 и Phe381 «ребром» с энергией 2,01 ккал/моль и основным источником притяжения в виде дисперсионных сил [16].

Заключение

Таким образом, разработан метод синтеза нового ингибитора растворимой эпоксидгидролазы человека, содержащий несколько атомов хлора в адамантильном заместителе. Получено новое соединение 4-((4-(3-(3,5-дихлорадамантан-1-ил)уреидо)циклогексил)окси)бензойная кислота с выходом 49 %. Методами молекулярного докинга и расчета свободной энергии связывания MM/GBSA (выше в тексте зеленым) показана способность ингибитора образовывать стабильные белково-лигандные комплексы с высокой специфичностью. Два атома хлора в адамантильном заместителе способствуют образованию дополнительных взаимодействий Cl-π, которые могут положительно влиять на ингибирующую активность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. El-Sherbeni, A. A.; El-Kadi, A. O. The role of epoxide hydrolases in health and disease. *Arch. Toxicol.* 2014, **88**, 2013–2032.

2. Saini, P.; Sareen, D. An overview on the enhancement of enantioselectivity and stability of microbial epoxide hydrolases. *Mol. Biotechnol.* 2017, **59**, 98–116.

3. Newman, J. W.; Morisseau, C.; Hammock, B. D. Epoxide hydrolases: their roles and interactions with lipid metabolism. *Prog. Lipid Res.* 2005, **44**, 1–51.

4. Gill, S. S.; Hammock, B. D. Distribution and properties of a mammalian soluble epoxide hydrolase. *Biochem. Pharmacol.* 1980, **29**, 389–395.

5. Liu, Y.; Zhang, Y.; Schmelzer, K.; Lee, T. S.; Fang, X.; Zhu, Y.; Spector, A. A.; Gill, S.; Morisseau, C.; Hammock, B. D.; Shyy, J. Y. The antiinflammatory effect of laminar flow: the role of PPARgamma, epoxyeicosatrienoic acids, and soluble epoxide hydrolase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005, **102**, 16747–16752.

6. Sjodin, M. O. D.; Checa, A.; Yang, M.; Dahlen, S. E.; Wheelock, A. M.; Eklund, A.; Grunewald, J.; Wheelock, C. E. Soluble epoxide hydrolase derived lipid mediators are elevated in bronchoalveolar lavage fluid from patients with sarcoidosis: a cross-sectional study. *Respir. Res.* 2018, **19**, 236.

7. Zarriello, S.; Tuazon, J. P.; Corey, S.; Schimmel, S.; Rajani, M.; Gorsky, A.; Incontri, D.; Hammock, B. D.; Borlongan, C. V. Humble beginnings with big goals: Small molecule soluble epoxide hydrolase inhibitors for treating CNS disorders. *Prog. Neurobiol.* 2019, **172**, 23–39.

8. Afanador, L.; Roltsch, E. A.; Holcomb, L.; Campbell, K. S.; Keeling, D. A.; Zhang, Y.; Zimmer, D. B. The Ca²⁺ sensor S100A1 modulates neuroinflammation, histopathology and Akt activity in the PSAPP Alzheimer's disease mouse model. *Cell Calcium* 2014, **56**, 68–80.

9. Duflo, T.; Roche, C.; Lamoureux, F.; Guerrot, D.; Bellien, J. Design and discovery of soluble epoxide hydrolase inhibitors for the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin. Drug Discovery* 2014, **9**, 229–243.

10. Munzenmaier, D. H.; Harder, D. R. Cerebral microvascular endothelial cell tube formation: Role of astrocytic epoxyeicosatrienoic acid release. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2000, **278**, 1163–1167.

11. Zhang, C.; Harder, D. R. Cerebral capillary endothelial cell mitogenesis and morphogenesis induced by astrocytic epoxyeicosatrienoic Acid. *Stroke*, 2002, **33**, 2957–2964.

12. Medhora, M.; Daniels, J.; Mundey, K.; Fisslthaler, B.; Busse, R.; Jacobs, E. R. Epoxygenase-driven angiogenesis in human lung microvascular endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003, **284**, 215–224.

13. Ausprunk, D. H.; Folkman, J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvascular Res.*, 1977, **14**, 53–61.

14. Hwang, S. H.; Weckslar, A. T.; Zhang, G.; Morisseau, C.; Nguyen, L. V.; Fu, S. H.; Hammock, B. D. Synthesis and Biological Evaluation of Sorafenib- and Regorafenib-like sEH Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, **23**, 3732–3737.

15. Хлорирование адамантана и его производных четыреххлористым углеродом в присутствии марганец-, ванадий и молибденсодержащих катализаторов / Р. И. Хуснутдинов, Н. А. Щаднева, А. Р. Байгузина, Ю. Ю. Лаврентьева, Р. Ю. Бурангулова, У. М. Джемилев// Нефтехимия. – 2004, Т. 44, № 2. – С. 148–155.

16. Imai, Y. N.; Inoue, Y.; Nakanishi, I.; Kitaura, K. Cl-π interactions in protein-ligand complexes. *Protein Sci.* 2008, **17**, 1129–1137.

REFERENCES

1. El-Sherbeni, A. A.; El-Kadi, A. O. The role of epoxide hydrolases in health and disease. *Arch. Toxicol.* 2014, **88**, 2013–2032.

2. Saini, P.; Sareen, D. An overview on the enhancement of enantioselectivity and stability of microbial epoxide hydrolases. *Mol. Biotechnol.* 2017, 59, 98–116.
3. Newman, J. W.; Morisseau, C.; Hammock, B. D. Epoxide hydrolases: their roles and interactions with lipid metabolism. *Prog. Lipid Res.* 2005, 44, 1–51.
4. Gill, S. S.; Hammock, B. D. Distribution and properties of a mammalian soluble epoxide hydrolase. *Biochem. Pharmacol.* 1980, 29, 389–395.
5. Liu, Y.; Zhang, Y.; Schmelzer, K.; Lee, T. S.; Fang, X.; Zhu, Y.; Spector, A. A.; Gill, S.; Morisseau, C.; Hammock, B. D.; Shyy, J. Y. The antiinflammatory effect of laminar flow: the role of PPARgamma, epoxyeicosatrienoic acids, and soluble epoxide hydrolase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005, 102, 16747–16752.
6. Sjodin, M. O. D.; Checa, A.; Yang, M.; Dahlen, S. E.; Wheelock, A. M.; Eklund, A.; Grunewald, J.; Wheelock, C. E. Soluble epoxide hydrolase derived lipid mediators are elevated in bronchoalveolar lavage fluid from patients with sarcoidosis: a cross-sectional study. *Respir. Res.* 2018, 19, 236.
7. Zarriello, S.; Tuazon, J. P.; Corey, S.; Schimmel, S.; Rajani, M.; Gorsky, A.; Incontri, D.; Hammock, B. D.; Borlongan, C. V. Humble beginnings with big goals: Small molecule soluble epoxide hydrolase inhibitors for treating CNS disorders. *Prog. Neurobiol.* 2019, 172, 23–39.
8. Afanador, L.; Roltsch, E. A.; Holcomb, L.; Campbell, K. S.; Keeling, D. A.; Zhang, Y.; Zimmer, D. B. The Ca²⁺ sensor S100A1 modulates neuroinflammation, histopathology and Akt activity in the PSAPP Alzheimer's disease mouse model. *Cell Calcium* 2014, 56, 68–80.
9. Duflot, T.; Roche, C.; Lamoureux, F.; Guerrot, D.; Bellien, J. Design and discovery of soluble epoxide hydrolase inhibitors for the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin. Drug Discovery* 2014, 9, 229–243.
10. Munzenmaier, D. H.; Harder, D. R. Cerebral microvascular endothelial cell tube formation: Role of astrocytic epoxyeicosatrienoic acid release. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2000, 278, 1163–1167.
11. Zhang, C.; Harder, D. R. Cerebral capillary endothelial cell mitogenesis and morphogenesis induced by astrocytic epoxyeicosatrienoic Acid. *Stroke*, 2002, 33, 2957–2964.
12. Medhora, M.; Daniels, J.; Munday, K.; Fisslthaler, B.; Busse, R.; Jacobs, E. R. Epoxygenase-driven angiogenesis in human lung microvascular endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003, 284, 215–224.
13. Ausprunk, D. H.; Folkman, J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvascular Res.*, 1977, 14, 53–61.
14. Hwang, S. H.; Weckslers, A. T.; Zhang, G.; Morisseau, C.; Nguyen, L. V.; Fu, S. H.; Hammock, B. D. Synthesis and Biological Evaluation of Sorafenib- and Regorafenib-like sEH Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 3732–3737.
15. Khushnutdinov, R. I., Shchadnina N.A., Baiguzina A.R., Lavrent'eva Yu.Yu., Burangulova R.Yu., Dzhemilev U. M. Chlorination of adamantane and its derivatives by carbon tetrachloride in the presence of manganese-, vanadium-, and molybdenum-containing catalysts / *Petroleum Chemistry*. – 2004. – T. 44. № 2. – P. 126–133.
16. Imai, Y. N.; Inoue, Y.; Nakanishi, I.; Kitaura, K. Cl-pi interactions in protein-ligand complexes. *Protein Sci.* 2008, 17, 1129–1137.

B. P. Gladkikh², V. S. Dyachenko^{1, 2}, D. V. Danilov^{1, 2}, G. M. Butov^{1, 2}

4-((4-(3-(3,5-DICHLORADAMANTAN-1-YL)UREIDO)CYCLOHEXYL)OXY)BENZOIC ACID - AS A POTENTIAL POWERFUL INHIBITOR OF SOLUBLE EPOXIDE HYDROLASE sEH AND APPROACHES TO ITS SYNTHESIS

¹Volzhsky Polytechnical Institute (branch) Volgograd State Technical University

²Volgograd State Technical University

Abstract: 1,3-Dichloroadamantane-containing urea containing a trans-4-amino-(cyclohexyloxy)benzoic acid residue was prepared as a potential potent inhibitor of soluble epoxide hydrolase sEH. Molecular docking of the inhibitor with the target under study was carried out.

Keywords: urea, soluble epoxide hydrolase (sEH), 1,3-dichloroadamantane, docking.