

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА СИММЕТРИЧНЫХ ДИМОЧЕВИН НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ ИНГИБИТОРОВ sEH и COX-2

В.С. Дьяченко<sup>1</sup>, канд. хим. наук, ст. науч. сотр.

Б.П. Гладких<sup>1</sup>, мл. науч. сотр.

Г.М. Бутов<sup>2</sup>, д-р хим. наук, профессор

<sup>1</sup>Волгоградский государственный технический университет

<sup>2</sup>Волжский политехнический институт филиал Волгоградского государственного технического университета

<sup>1</sup>(Россия, г. Волгоград)

<sup>2</sup>(Россия, г. Волжский)

DOI:10.24412/2500-1000-2023-12-3-152-155

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук в научном направлении «Химические науки» №МК-2490.2022.1.3*

**Аннотация.** В предыдущей нашей работе мы описали получение изоцианатов с высокими выходами на основе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) из группы пропионовой кислоты (напроксен, кетопрофен и флурбипрофен), а также 1,3-дизамещенных мочевины на их основе. В продолжение нашей работы, полученные изоцианаты на основе НПВП были вовлечены в реакцию с гексаметилендиамином (ГМДА), получена серия симметричных 1,3-дизамещенных димочевин с выходами 56-84%. Полученные симметричные 1,3-дизамещенные димочевины являются потенциальными мультитаргетными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы (sEH) и циклооксигеназы (COX).

**Ключевые слова:** производные пропионовой кислоты, напроксен, кетопрофен, флурбипрофен, димочевина, изоцианаты.

Производные пропионовой кислоты из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) обладают значительным обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектом за счет подавления продукции простагландинов циклооксигеназы-1 (COX-1) [2, 3]. Простагландины, полученные по метаболическому пути циклооксигеназы-2 (COX-2) и эпоксиэйкозатриеновые кислоты (EET) из пути цитохрома P450/sEH являются важными эйкозаноидами, которые регулируют ангиогенез и онкогенез. Ингибиторы COX-2, блокирующие образование простагландинов, подавляют рост опухоли, в то время как ингибиторы sEH, увеличивают производство эндогенных EETs. EETs оказывают противовоспалительное действие на эндотелий путем ингибирования индуцированного цитокинами транскрипционного фактора NF-κB [4]. Ядерный фактор транскрипции

NF-κB является ключевым компонентом клеточного ответа на повреждение, стресс и воспаление.

Получение нового поколения биодоступных мультитаргетных ингибиторов sEH/COX-2 на основе производных пропионовой кислоты (напроксен, кетопрофен и флурбипрофен) при метаболизме которых могут получиться соединения с проверенными фармакологическими и токсикологическими свойствами – перспективное направление в медицинской химии.

### Обсуждение результатов

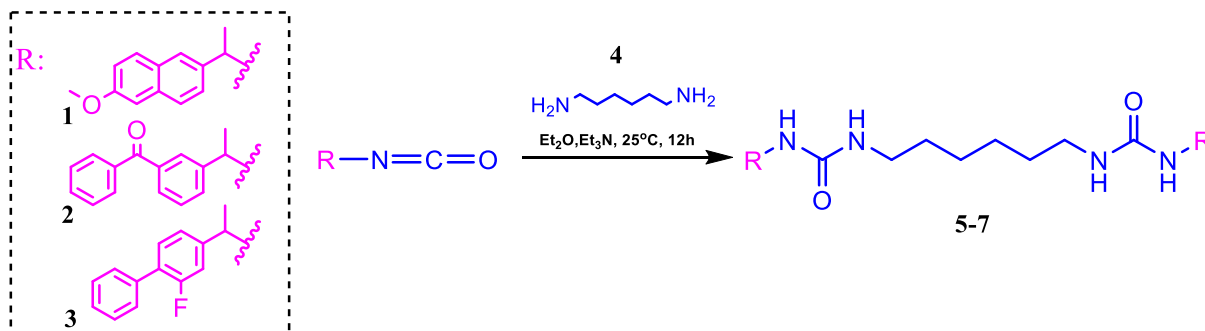
Ранее, мы сообщали о синтезе 2-(1-изоцианатоэтил)-6-метокси-нафталина, (3-(1-изоцианатоэтил)фенил)(фенил)метана, 2-фтор-4-(1-изоцианатометил)-1,1'-бифенила из напроксена, кетопрофена и флурбипрофена и 1,3-дизамещенных мочевины на их основе [1].

Полученные изоцианаты **1-3** были вовлечены в реакцию с гексаметилендиаминном (ГМДА) **4** для получения 1,3-дизамещенных димочевин **5-7** (схема 1). Выбор данного диаминна (ГМДА) **4** обусловлен тем, что на его основе были получены 1,3-дизамещенные димочевины с вы-

сокой ингибирующую активность в отношении sEH (0.4 nM) [5].

Синтез 1,3-дизамещенных димочевин **5-7** осуществляли в среде безводного диэтилового эфира в течение 12 ч, при комнатной температуре, в присутствии триэтиламина.

Схема 1



Выходы полученных мочевин составили от 56% до 84%. Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР

$^1\text{H}$  спектроскопии. Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных димочевин **5-7** представлены ниже (табл. 1).

Таблица 1. Коэффициенты липофильности, температуры плавления и водорастворимость 1,3-дизамещенных мочевин **5-7**

№	Структура	Т <sub>пл.</sub> , °С	LogP*	Растворимость, мкМ**	Выход, %
5		103	7.08	100 ± 20	56
6		96	7.51	140 ± 20	84
7		171	8.35	120 ± 20	76

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

\*\*Водорастворимость соединений была исследована на спектрофотометре «THERMO FISHER SCIENTIFIC Genesys 180» (США) по известной методике.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5-7** присутствуют характерные сигналы в области 5.76–5.76 м.д. соответствующие протону NH мочевинной группы связанные между собой спейсером из шести атомов углерода. Сдвиги в области 6.14 м.д. соответствуют протону NH мочевинной группы, связанной с остатками производных пропионовой кислоты (напроксен, кетопрофен, флурбипрофен).

Рассчитанный коэффициент липофильности LogP для синтезированных димочевин **5-7** находится в пределах 7,08-8,35, что несколько превышает допустимые границы по правилу Липински [6].

Таким образом, синтезированы новые мультитаргетные ингибиторы sEH/COX-2, содержащие в своей структуре фрагменты НПВП – производных пропионовой кислоты (напроксен, кетопрофен, флурбипро-

фен). Полученные значения водорастворимости (100-140 мкМ) и температур плавления (96-171 °С) сопоставимы или превосходят значения известной 1,3-дизамещенной димочевины испытанного нами ранее в опытах *in vivo* [5].

Из полученной серии 1,3-дизамещенных димочевин можно выделить соединение «лидер» - 1,1'-(гексан-1,6-диил)бис(3-(1-(3-бензоилфенил)этил) мочевины) **6**. В совокупности с высокими выходами (84%), полученное соединение может являться потенциальными высокоактивными мультитаргетными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы (sEH) и циклооксигеназы (COX-2).

#### Экспериментальная часть

Исходные триэтиламин (BioUltra >99.5%, CAS 121-44-8), гексаметилендиамин (99%, CAS 124-09-4) производства фирмы «Sigma-Aldrich».

2-(1-Изоцианатоэтил)-6-метоксинафтаден, (3-(1-изоцианатоэтил)фенил)-(фенил)метанон, 2-фтор-4-(1-изоцианатометил)-1,1'-бифенил на основе производных пропионовой кислоты (напроксен, кетопрофен, флурбипрофен) были получены нами ранее и использовались как смесь энантиомеров S(+) и R(-) [1].

Диэтиловый эфир, этанол очищали общеизвестными методами.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и элементного анализа. ЯМР <sup>1</sup>H выполнен на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе DMSO-d<sub>6</sub>; химические сдвиги <sup>1</sup>H приведены относительно SiMe<sub>4</sub>. Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США). Коэффициент липофильности cLogP рассчитывали по программе Molinspiration (www.molinspiration.com).

**1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(3-(1-(6-метоксинафтаден-2-ил)этил) мочевины) (5).**

К 0,5 г (2,2 ммоль) 2-(1-изоцианатоэтил)-6-метоксинафтадена **1** в

10 мл диэтилового эфира прибавляли 0,127 г (1,1 ммоль) гексаметилендиамина **4** и 0,4 мл триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 5 мл 1N HCl, смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0,319 г (56%). Т<sub>пл.</sub> 103 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.19-1.30 м (8H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-), 1.46 с (6H, -CH<sub>3</sub>), 2.88-3.07 м (4H, -CH<sub>2</sub>-NH-), 3.83 с (6H, O-CH<sub>3</sub>), 4.66-4.80 м (2H, -CH-CH<sub>3</sub>), 5.77 с (2H, -CH<sub>2</sub>-NH-), 6.14 с (2H, -NH-CH-), 6.99-7.79 м (12H, CH<sub>аром</sub>). Найдено, %: С 71.60; Н 7.48; N 9.83. С<sub>34</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 71.55; Н 7.42; N 9.82. M=570

**1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(3-(1-(3-бензоилфенил)этил) мочевины) (6).**

Получена аналогично соединению **1** из 0,5 г (2,0 ммоль) 3-(1-изоцианатоэтил)фенил(фенил)метанона и 0,115 г (1,0 ммоль) 1 гексаметилендиамина **4**. Выход 0,519 г (84%). Т<sub>пл.</sub> 96 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.18-1.31 м (8H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-), 1.48 с (6H, -CH<sub>3</sub>), 2.86-3.11 м (4H, -CH<sub>2</sub>-NH-), 4.68-4.88 м (2H, -CH-CH<sub>3</sub>), 5.76 с (2H, -CH<sub>2</sub>-NH-), 6.14 с (2H, -NH-CH-), 6.94-7.91 м (18H, CH<sub>аром</sub>). Найдено, %: С 73.76; Н 6.86; N 9.05. С<sub>38</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 73.76; Н 6.84; N 9.05. M=618

**1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(3-(1-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил) мочевины) (7).**

Получена аналогично соединению **1** из 0,5 г (2,0 ммоль) 2-фтор-4-(1-изоцианатометил)-1,1'-бифенила и 0,120 г (1,0 ммоль) гексаметилендиамина **4**. Выход 0,454 г (76%). Т<sub>пл.</sub> 171 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.17-1.28 м (8H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-), 1.34 с (6H, -CH<sub>3</sub>), 2.90-3.01 м (4H, -CH<sub>2</sub>-NH-), 4.69-4.83 м (2H, -CH-CH<sub>3</sub>), 5.79 с (2H, -CH<sub>2</sub>-NH-), 6.14 с (2H, -NH-CH-), 7.10-7.55 м (16H, CH<sub>аром</sub>). Найдено, %: С 72.24; Н 6.75; N 9.36. С<sub>36</sub>H<sub>40</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 72.22; Н 6.73; N 9.36. M=598.

**Библиографический список**

1. Дьяченко В.С., Гладких Б.П., Ильина Е.С., Бутов Г.М. Синтез и свойства адамантил-содержащих 1,3-дизамещенных мочеви́н на основе производных пропионо́вой кислоты – потенциальных мультитаргетных ингибиторов sEH и COX-2 // Известия ВолгГТУ. – 2023. – № 12 (283). – С. 36-41.
2. O'Banion, M.K. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology // Crit. Rev. Neurobiol. – 1999. – V. 13, № 1. – P. 45-82.
3. Rao P., Knaus E.E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond // J. Pharm. Pharm. Sci. – 2008. – V. 11, № 2. – P. 81-110.
4. Node K., Huo Y., Ruan X., Yang B., Spiecker M., Ley K., Zeldin D.C., Liao J.K. Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids // Science. – 1999. – V. 285. – P. 1276-1279.
5. Burmistrov V., Morisseau C., Harris T.R., Butov G., Hammock B.D. Effects of adamantane alterations on soluble epoxide hydrolase inhibition potency, physical properties and metabolic stability // Bioorg. Chem. – 2018. – V. 76. – P. 510-527.
6. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // Adv. Drug Del. Rev. – 2001. – V. 46, № 1-3. – p. 3-26.

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF SYMMETRICAL DIUREA BASED  
ON PROPIONIC ACID DERIVATIVES – POTENTIAL MULTI-TARGET INHIBITORS  
OF sEH and COX-2**

**V.S. Dyachenko**<sup>1</sup>, *Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher*

**B.P. Gladkikh**<sup>1</sup>, *Junior Researcher*

**G.M. Butov**<sup>2</sup>, *Doctor of Chemical Sciences, Professor*

<sup>1</sup>**Volgograd State Technical University**

<sup>2</sup>**Volzhsky Polytechnic Institute branch of Volgograd State Technical University**

<sup>1</sup>**(Russia, Volgograd)**

<sup>2</sup>**(Russia, Volzhsky)**

**Abstract.** *In our previous work, we described the production of isocyanates in high yields from non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from the propionic acid group (naproxen, ketoprofen and flurbiprofen), as well as 1,3-disubstituted ureas based on them. As a continuation of our work, the resulting NSAID-based isocyanates were reacted with hexamethylenediamine (HMDA), yielding a series of symmetrical 1,3-disubstituted diureas in 56-84% yields. The resulting symmetrical 1,3-disubstituted diureas are potential multitargeted inhibitors of soluble epoxide hydrolase (sEH) and cyclooxygenase (COX).*

**Keywords:** *propionic acid derivatives, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen, diurea, isocyanates.*