ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 5, с. 718–727

УДК 547.239

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ ИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ: X.[1] 1-[1-(4-ИЗОБУТИЛФЕНИЛ)ЭТИЛ]-3-R МОЧЕВИНЫ

© 2021 г. Б. П. Гладких[a], В. С. Дьяченко[a], В. В. Бурмистров[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@volpi.ru*

Поступила в редакцию 12.02. 2021 г.
После доработки 27.02.2021 г.
Принята к публикации 28.02.2021 г.

Реакцией 1-изобутил-4-(1-изоцианатоэтил)бензола с различными аминами, а также, 1-(4-изобутилфенил)этанамина с галогенсодержащими ароматическими изоцианатами синтезирована серия мочевин, содержащих в своей структуре ибупрофеновый фрагмент. Выходы целевых продуктов составили до 95%. Синтезированные мочевины являются потенциальными мультитаргетными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы (sEH) и циклооксигеназы (COX).

Ключевые слова: ибупрофен, мочевина, галогенсодержащие фенилизоцианаты, растворимая эпоксидгидролаза, циклооксигеназа

DOI: 10.31857/S0514749221050049

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы перспективной мишенью для лечения невропатической боли у человека и млекопитающих служит растворимая эпоксидгидролаза (sEH, К.Ф. 3.3.2.10) [2, 3]. sEH участвует в метаболизме эпоксиэйкозатриеновых кислот до соответствующих вицинальных диолов в результате реакции с молекулой воды [4]. Эти эйкозаноиды, как правило, недолговечны, они быстро превращаются из эпоксидов в менее активные или неактивные дигидроксиэйкозатриеновые кислоты. Следовательно, они действуют как гормоны короткого действия, то есть работают локально, чтобы регулировать функцию клеток, которые их производят (аутокринные агенты) или соседних клеток (паракринные агенты). Соединения, проявляющие наилучшую ингибирующую активность в отношении sEH, представляют собой молекулы, в структуре которых содержится уреидный фрагмент.

Эйкозанойды наиболее изучены на животных, где они демонстрируют способность снижать артериальное давление, возможно, за счет стимуляции артериальной вазорелаксации и ингибирования задержки солей и воды почками, для уменьшения внутрисосудистого объема крови. В этих моделях эйкозанойды предотвращают артериальные окклюзионные заболевания, такие, как сердечные приступы и мозговые инсульты, не только за счет своего антигипертензивного действия, но, возможно, также, за счет их противовоспалительного воздействия на кровеносные сосуды, ингибирование активации тромбоцитов и, следовательно, свертывания крови, и содействия профибринолитическому удалению сгустков крови [5–8].

[1] Сообщение IX см. [1].

Однако не все эйкозанойды – хорошие субстраты для sEH. Например, 5,6-EET (5,6-эпоксиэйкозатриеновая кислота) в клетках быстрее метаболизируется циклооксигеназой-2 с образованием 5,6-эпоксипростагландина F_1a [9]. Циклооксигеназа (COX) – фермент участвующий в превращении арахидоновой кислоты в простагландин H2, важный предшественник простациклина, главным образом образующийся при воспалении [10]. Одним из наиболее известных ингибиторов циклооксигеназ выступает 2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота **1** (ибупрофен).

Ибупрофен – нестероидный противоспалительный препарат (НПВП), использующийся для лечения боли, лихорадки и воспаления. Действие ибупрофена в основном проявляется в ингибировании COX, что приводит к снижению синтеза простагландинов, участвующих в опосредовании воспаления [11]. Также, ибупрофен используется при таких воспалительных заболеваниях как, ювенильный идиопатический артрит и ревматоидный артрит [12, 13] и перикардит [14, 15]. Ибупрофен представляет собой рацемическую смесь (*R*,*S*)-энантиомеров. *R*-энантиомер подвергается превращению в *S*-энантиомер *in vivo*. Считается, что *S*-энантиомер – более фармакологически активен [16].

Известна работа [17], авторы которой предлагают синтез ингибиторов 5-липоксигеназы, путем модификации уже известных лекарственных препаратов, таких как напроксен, ибупрофен и индометацин. Все соединения относятся к классу НПВП.

Синтез биологически активных соединений на основе известных лекарственных препаратов, где они используются как полупродукты, – перспективное направление в медицинской химии. Создание таких молекул позволяет также предположить, что при их метаболизме могут получаться соединения с проверенными фармакологическими и токсикологическими свойствами. Повышается и технологичность синтеза, так как полупродукты уже получаются в промышленных масштабах.

В этой связи, нами был осуществлен синтез мочевин, содержащих в своей структуре фрагмент молекулы ибупрофена, а также парацетамола, целекоксиба, амантадин и римантадина. Вполне вероятно, что синтезированные соединения могут служить мультитаргетными препаратами, то есть проявлять ингибирующую активность не только в отношении растворимой эпоксидгидролазы sEH, но и влиять на синтез простагландинов, путем подавления двух изоформ фермента циклооксигеназы. Мультитаргетность – актуальное направление современной медицинской химии, привлекающее внимание все большего числа ученых [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя синтез из ибупрофена **1** соответствующего изоцианата уже был описан ранее [17], в указанной работе, образующийся 1-изобутил-4-(1-изоцианатоэтил)бензол **2** использовали для дальнейших превращений без выделения и изучения физико-химических свойств и спектров. Нами изоцианат **2** был впервые выделен в чистом виде и охарактеризован методами ЯМР-спектроскопии ^{1}H и ^{13}C и хромато-масс спектрометрии. Кроме того при синтезе осуществлена замена растворителя с бензола на менее токсичный и не канцерогенный толуол. Синтез изоцианата **2** был проведен по одностадийному методу из ибупрофена **1** и дифенилфосфорил азида (ДФФА), как источника азидной группы (схема 1). Продукт очищали экстракцией безводным диэтиловым эфиром. Выход составил 88%. В спектрах ЯМР ^{13}C химический сдвиг углерода изоцианатной группы составляет 120.34 м.д.

Изоцианат **2** далее использовали для синтеза 1,3-дизамещенных мочевин **4a–d** с участием 4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензолсульфонамида **3a** (целекоксиб),

Схема 1

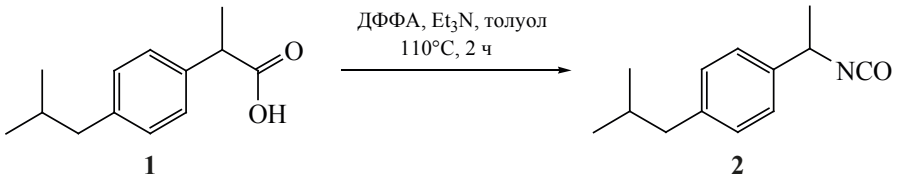
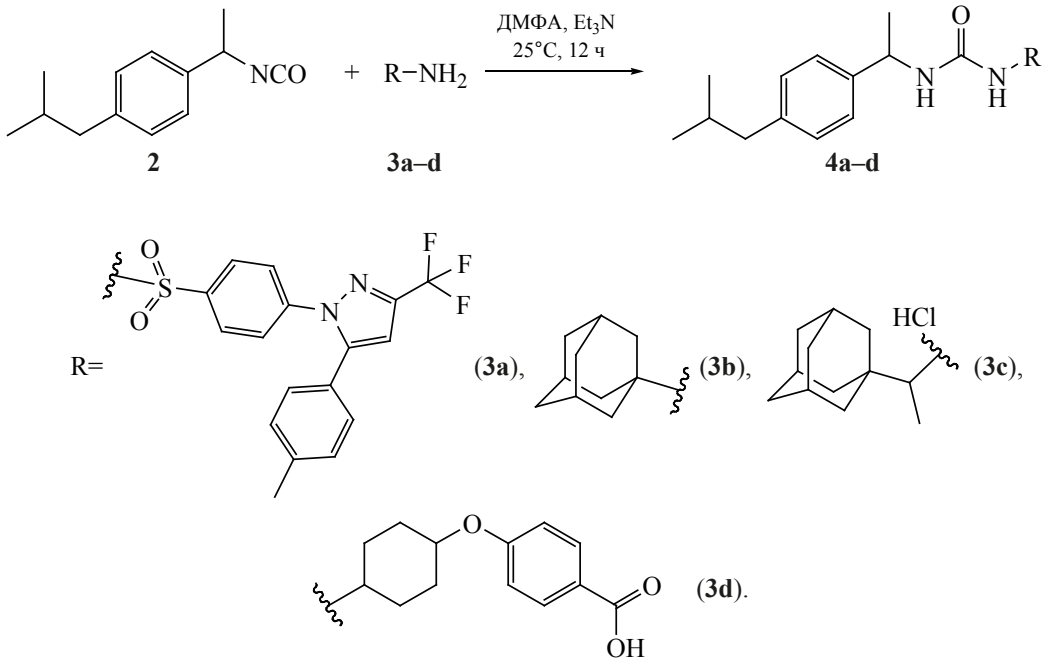


Схема 2



1-аминоадамантаном **3b** (амантадин), гидрохлоридом 1-(адамантан-1-ил)этан-1-амина **3c** (римантадин, схема 2), а также с *N*-(4-гидроксифенил)-ацетамидом **3e** (парацетамол, схема 3), – известными лекарственными препаратами. Кроме того, применяли *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойную кислоту **3d**, мочевины на основе которой проявляют высокую ингибирующую активность в отношении sEH [19].

Из изоцианата **2** была получена симметричная мочевина **4f** взаимодействием с диазобициклоундеценом (DBU) при комнатной температуре в течение 12 ч с выходом 92% (схема 4).

Изоцианат **2** был использован для получения соответствующего 1-(4-изобутилфенил)этан-1-амина гидрохлорида **5** (схема 5). Синтез проводили путем перемешивания изоцианата **2** в смеси толуола и концентрированной HCl (20:1) при комнатной

Схема 3

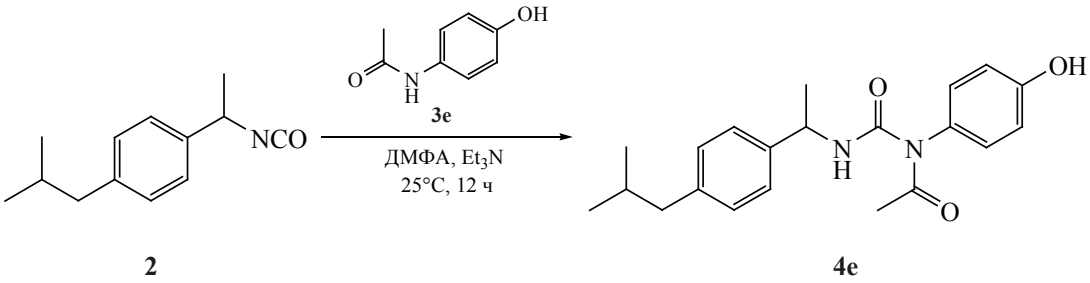


Схема 4

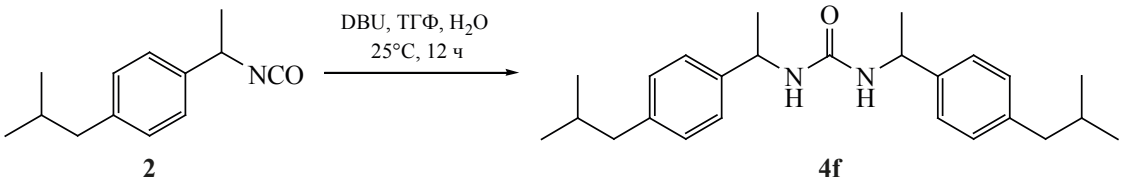


Схема 5

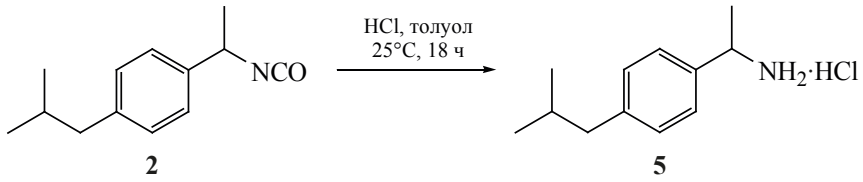
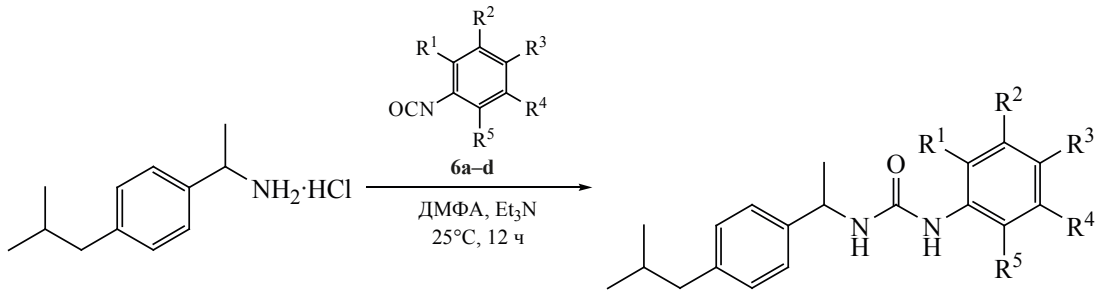


Схема 6



$R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, $R^2 = F$ (**7a**); $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = H$, $R^4 = F$ (**7b**); $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, $R^2 = Cl$ (**7c**); $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H$, $R^3 = Cl$ (**7d**).

температуре в течение 18 ч. Выход составил 98%, свойства амина **5** совпадают с литературными данными [17].

Из амина **5** были синтезированы 1,3-дизамещенные мочевины **7a–d** по реакции с галогензамещенными ароматическими изоцианатами **6a–d** (схема 6).

Синтез осуществляли в среде безводного ДМФА в течение 12 ч при комнатной температуре. Выходы составили 39–92%. Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР-спектроскопии ^{1}H, ^{13}C, а также масс-спектрометрией. Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных мочевин **4a–g** и **7a–d** представлены в таблице.

В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **4a–f** и **7a–d** присутствует характерный сигнал в области 5.72–7.43 м.д. соответствующий протону NH мочевинной группы связанной с фрагментом молекулы

Коэффициенты липофильности, температуры плавления и выходы синтезированных соединений **4a–g** и **7a–d**

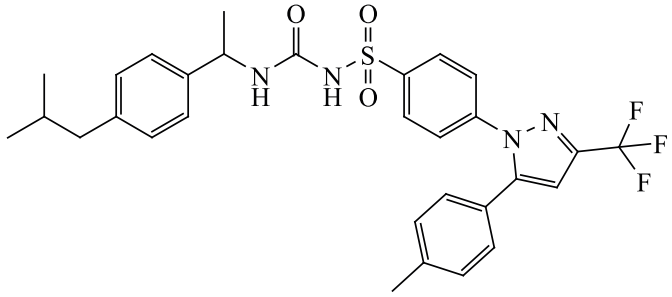
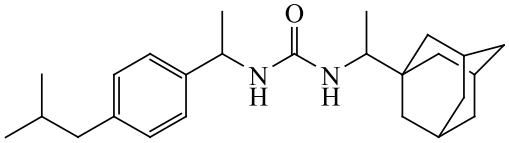
№	Структура	Mr	log P^a	$t_{пл}$, °C	Выход, %
4a		584	6.89	65–67	39
4b		382	6.27	207–209	42

Таблица. (*продолжение*).

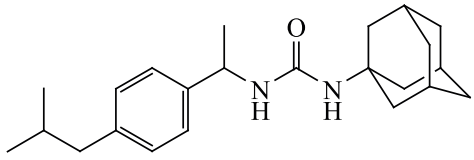
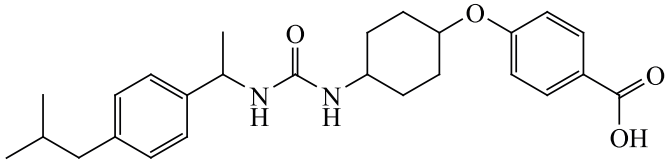
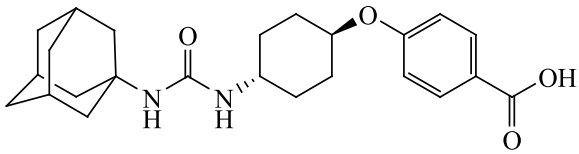
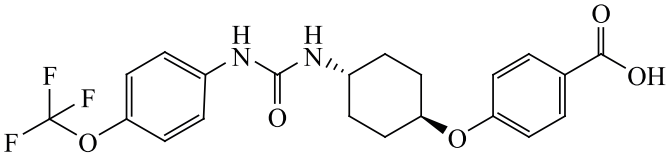
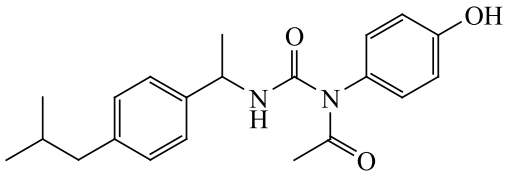
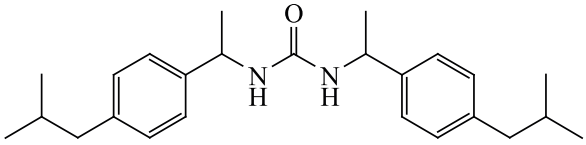
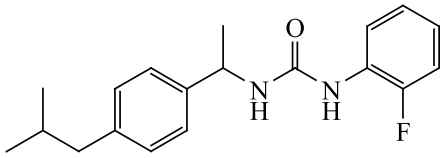
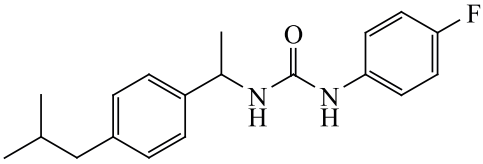
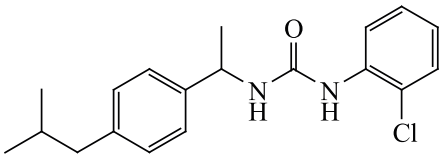
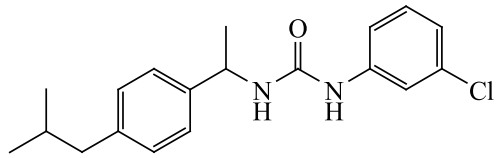
№	Структура	Mr	log P^a	$t_{пл}$, °C	Выход, %
4c		354	5.93	200–201	83
4d		438	5.52	192–193	69
		412	5.18	250–255 [19]	–
		438	4.92	244–273 [19]	–
4e		354	3.83	165–167	83
4f		380	6.27	85–87	92
7a		314	4.82	100–102	53
7b		314	4.87	130–132	81
7c		330	5.33	119–121	47

Таблица. (*продолжение*).

№	Структура	Mr	log P^a	$t_{пл}$, °C	Выход, %
7d		330	5.36	120–121	75

[a] Рассчитан с помощью программы Molinspiration (http://www.molinspiration.com) © Molinspiration Cheminformatics

ибупрофена. В спектрах соединений **7a–d** присутствует также характерный сигнал в области 7.99–8.69 м.д. соответствующий протону NH мочевинной группы связанной с ароматическим кольцом. В соединениях **4b–c** сигнал в области 5.50 м.д., соответствует протону NH мочевинной группы, связанной с молекулой адамантана.

Рассчитанный коэффициент липофильности log *P* для соединений **4a–f** и **7a–d** находится в пределах 3.83–6.89. Коэффициент липофильности мочевины **4d** на 0.34 единиц выше чем у аналогичной мочевины, содержащей вместо фрагмента молекулы ибупрофена, – адамантан и на 0.6 выше чем у аналогичной мочевины, полученной из 4-(трифторметокси)фенилизоцианата.

Температуры плавления мочевин **7a–d** находятся в пределах 100–132°C. При наличии в кольце атомов хлора температура плавления практически не зависит от его положения, а от положения атома фтора возрастает в ряду *орто-* < *мета-* < *пара-*. Температура плавления мочевин **7a–b** на 94–97°C ниже, чем у аналогичных соединений, но полученных на основе 1-аминоадамантана и на ~90°C ниже чем у аналогичных мочевин полученных из 1-аминометиладамантана [20].

Температура плавления мочевины **4d** на 62°C ниже, чем у аналогичной мочевины, полученной на основе незамещенного 1-изоцианатоадамантана и почти на 80°C ниже, чем у аналогичной мочевины, полученной на основе 4-(трифторметокси)-фенилизоцианата [19].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные триэтиламин (BioUltra ≥99.5%, CAS 121-44-8), ДМФА (Anhydrous 99.8%, CAS 68-12-2), 3-хлорфенилизоцианат (99%, CAS 2909-38-8), 1-аминоадамантан (97%, CAS 768-94-5), 1-(адамантан-1-ил)этан-1-амин гидрохлорид (99%, CAS 1501-84-4), 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота **1** (ибупрофен, 99%, CAS 15687-27-1), с *N*-(4-гидроксифенил)-ацетамид **3e** (парацетамол, 98%, CAS 103-90-2) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 4-фторфенилизоцианат (98+%, CAS 1195-45-5), 2-хлорфенилизоцианат (98%, CAS 3320-83-0) производства фирмы Alfa Aesar использовали без очистки.

транс-4-Амино-(циклогексилокси)бензойная кислота получена по известной методике [19]. 4-[5-(4-Метилфенил)-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]-бензолсульфонамид **3a** (целекоксиб, CAS 169590-42-5) был выделен из соответствующего аптечного препарата в соответствии с Государственной Фармакопей Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания. Свойства соединения **3a** соответствовали литературным данным [21].

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^{1}H, ^{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) и «Advion expression» (Advion Inc., США) в режиме full scan (ESI). ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F выполнены на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе DMSO-d_6; химические сдвиги ^{1}H 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).

1-Изобутил-4-(1-изоцианатоэтил)бензол (2). К смеси 3.0 г (14.0 ммоль) 2-(4-изобутилфенил)-пропионовой кислоты (**1**) и 1.47 г (14.0 ммоль) триэтиламина в 30 мл безводного толуола прика-

пывали в течение 10 мин 4.2 г (14.0 ммоль) дифенилфосфорилазида при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до кипения и выдерживали 30 минут до полного прекращения выделения азота. Толуол упаривали, продукт из реакционной массы извлекали безводным диэтиловым эфиром. Выход 2.65 г (88%). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.94 д (6H, $C\underline{H}_3CHC\underline{H}_3$, *J* 6.6 Гц), 1.62 д (3H, $C\underline{H}_3CHN$, *J* 6.7 Гц), 1.84–1.94 м (1H, $CH_3C\underline{H}CH_3$), 2.50 д (2H, CH_2, *J* 7.2 Гц), 4.75 к (1H, $CH_3C\underline{H}N$, *J* 6.7 Гц), 7.17 д (2H, 2,6-C аром., *J* 6.6 Гц), 7.26 д (2H, 3,5-C аром., *J* 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ, м.д.: 22.33 (2C, $\underline{C}H_3CH\underline{C}H_3$), 25.93 ($\underline{C}H_3CHN$), 30.16 ($CH_3\underline{C}HCH_3$), 45.01 ($CH_2$), 54.41 ($CH_3\underline{C}HN$), 120.34 (NCO), 125.08 (2C, 2,6-C Ph), 129.44 (2C, 3,5-C Ph), 139.78 (4-C Ph), 141.35 (1-C Ph). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 203 (50.0) $[M]^+$, 188 (100) $[M – CH_3]^+$, 160 (85.0) $[M – i\text{-Pr}]^+$, 146 (100) $[M – i\text{-Bu}]^+$, 132 (15.0) $[M – \text{Et-NCO}]^+$. Найдено, %: C 76.78; H 8.40; N 6.93. $C_{13}H_{17}NO$. Вычислено, %: C 76.81; H 8.43; N 6.89. *M* 203.29.

***N*-{[1-(4-Изобутилфенил)этил]карбамоил}-4-[5-(*n*-толил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (4a).** К 0.2 г (0.52 ммоль) 4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)пиразол-1-ил]бензолсульфон-амида (**3a**) в 5 мл диметилформамида прибавляли 0.1 г (0.52 ммоль) 1-изобутил-4-(1-изоцианатоэтил)бензола (**2**) и 0.2 мл триэтиламина. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 5 мл 1н HCl, смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.117 г (39%), т.пл. 65–67°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.84 д (6H, $C\underline{H}_3CHC\underline{H}_3$, *J* 6.6 Гц), 1.32 д (3H, $C\underline{H}_3CHN$, *J* 6.7 Гц), 1.76–1.83 м (1H, $CH_3C\underline{H}CH_3$), 2.32 с (3H, $C\underline{H}_3$–Ph), 2.40 д (2H, CH_2, *J* 7.2 Гц), 4.62–4.68 м (1H, $CH_3C\underline{H}N$), 6.95 д (1H, $N\underline{H}CH$, *J* 7.9 Гц), 7.05–7.13 м ($4H_{аром}$), 7.14–7.22 м ($4H_{аром}$), 7.20 с (1H, пиразол), 7.43 с (1H, NH–S), 7.53–7.59 м ($4H_{аром}$). Найдено, %: C 61.65; H 5.35; N 9.55. $C_{30}H_{31}F_3N_4O_3S$. Вычислено, %: C 61.63; H 5.34; N 9.58. *M* 584.66.

1-[(Адамантан-1-ил)этил]-3-[1-(4-изобутилфенил)этил]мочевина (4b). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (0.98 ммоль) соединения **2** и 0.17 г (0.95 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-этан-1-амина (**3b**). Выход 0.155 г (42%), т.пл. 207–209°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.87 д (6H, $C\underline{H}_3CHC\underline{H}_3$, *J* 6.6 Гц), 0.91 д (3H, CH_3, *J* 6.9 Гц), 1.31 д (3H, $C\underline{H}_3CHN$, *J* 7.0 Гц), 1.39–1.52 м (6H, Ad), 1.55–1.70 м (6H, Ad), 1.80–1.86 м (1H, $CH_3C\underline{H}CH_3$), 1.93 уш.с (3H, Ad), 2.43 д (2H, CH_2, *J* 7.1 Гц), 3.28 т (1H, $C\underline{H}$–Ad, *J* 7.9 Гц), 4.71 т (1H, $CH_3C\underline{H}N$, *J* 7.4 Гц), 5.50 д (1H, $N\underline{H}CH$–Ad, *J* 9.4 Гц), 6.06 д (1H, $N\underline{H}CH$–Ph, *J* 8.1 Гц), 7.07–7.12 м ($2H_{аром}$), 7.17–7.22 м ($2H_{аром}$). Найдено, %: C 78.45; H 10.04; N 7.35. $C_{25}H_{38}N_2O$. Вычислено, %: C 78.48; H 10.01; N 7.32. *M* 382.59.

1-(Адамантан-1-ил)-3-[1-(4-изобутилфенил)-этил]мочевина (4c). Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (0.98 ммоль) соединения **2** и 0.15 г (0.99 ммоль) адамантан-1-амина (**3c**). Выход 0.29 г (83%), т.пл. 200–201°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.87 д (6H, $C\underline{H}_3CHC\underline{H}_3$, *J* 6.6 Гц), 1.31 д (3H, $C\underline{H}_3CHN$, *J* 7.0 Гц), 1.39–1.52 м (6H, Ad), 1.55–1.70 м (6H, Ad), 1.80–1.86 м (1H, $CH_3C\underline{H}CH_3$), 1.93 уш.с (3H, Ad), 2.43 д (2H, CH_2, *J* 7.1 Гц), 4.71 т (1H, $CH_3C\underline{H}N$, *J* 7.4 Гц), 5.50 д (1H, $N\underline{H}$–Ad, *J* 9.4 Гц), 6.06 д (1H, $N\underline{H}CH$–Ph, *J* 8.1 Гц), 7.07–7.12 м ($2H_{аром}$), 7.17–7.22 м ($2H_{аром}$). Найдено, %: C 77.89; H 9.70; N 7.88. $C_{23}H_{34}N_2O$. Вычислено, %: C 77.92; H 9.67; N 7.90. *M* 354.54.

***транс*-4-[(4-{3-[1-(4-Изобутилфенил)этил]-уреидо}циклогексил)окси]бензойная кислота (4d).** Получена аналогично соединению **4a** из 0.2 г (0.98 ммоль) соединения **2** и 0.23 г (0.98 ммоль) *транс*-4-[(4-аминоциклогексил)оксибензойная ксилоты (**3e**). Выход 0.297 г (69%), т.пл. 192–193°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.87 д (6H, $C\underline{H}_3CHC\underline{H}_3$, *J* 6.6 Гц), 1.25–1.30 м (4H, циклогекс.), 1.32 д (3H, $C\underline{H}_3CHN$, *J* 6.9 Гц), 1.42–1.49 м (2H, циклогекс.), 1.80–1.88 м (1H, $CH_3C\underline{H}CH_3$), 2.00–2.06 м (2H, циклогекс.), 2.43 д (2H, CH_2, *J* 7.1 Гц), 3.44 уш.с (1H, циклогекс.), 4.39–4.45 м (1H, циклогекс.), 4.70–4.75 м (1H, $CH_3C\underline{H}N$), 5.72 уш.с (1H, NH), 6.08 д (1H, NH, *J* 7.5 Гц), 6.99–7.02 м ($2H_{аром}$), 7.08–7.11 м ($2H_{аром}$), 7.18–7.21 м ($2H_{аром}$), 7.85–7.88 м ($2H_{аром}$), 12.38 уш.с (1H, COOH). Найдено, %: C 71.23; H 7.85; N 6.36. $C_{26}H_{34}N_2O_4$. Вычислено, %: C 71.21; H 7.81; N 6.39. *M* 438.57.

***N*-(4-Гидроксифенил)-*N*-{[1-(4-изобутилфенил)этил]карбамоил}ацетамид (4e).** Получен

аналогично соединению **4a** из 0.1 г (0.49 ммоль) соединения **2** и 0.074 г (0.49 ммоль) с *N*-(4-гидроксифенил)ацетамидом (**3d**). Выход 0.14 г (83%), т.пл. 165–167°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.88 д (6H, $C\underline{H}_3CHC\underline{H}_3$, *J* 6.6 Гц), 1.42 д (3H, $C\underline{H}_3CHN$, *J* 6.7 Гц), 1.80–1.88 м (1H, $CH_3C\underline{H}CH_3$), 2.02 с (3H, $C\underline{H}_3C$), 2.32 с (3H, $C\underline{H}_3$–Ph), 2.44 д (2H, CH_2, *J* 7.2 Гц), 4.68–4.74 м (1H, $CH_3C\underline{H}N$), 7.00 уш.с (2H$_{аром}$), 7.13 д (2H$_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 7.28 д (2H$_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 7.53 д (2H$_{аром}$, *J* 8.4 Гц), 8.06 уш.с (1H, NH), 9.85 с (1H, OH). Найдено, %: C 71.20; H 7.42; N 7.87. $C_{21}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: C 71.16; H 7.39; N 7.90. *M* 354.45.

1,3-Бис[1-(4-изобутилфенил)этил]мочевина (4f). К смеси 0.2 г (0.98 ммоль) соединения (**2**) растворенного в 5 мл ТГФ добавляли 0.1 мл диазобициклоундецена (DBU) и 2 мл H_2O. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. После добавления 5 мл 1н HCl, смесь перемешивали в течение 1 ч. Выпавший белый осадок отфильтровывали и промывали водой. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.184 г (92%), т.пл. 85–87°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.86 д (6H, $C\underline{H}_3CHC\underline{H}_3$, *J* 6.6 Гц), 0.88 д (6H, $C\underline{H}_3CHC\underline{H}_3$, *J* 6.6 Гц), 1.29 д (3H, $C\underline{H}_3CHN$, *J* 6.7 Гц), 1.31 д (3H, $C\underline{H}_3CHN$, *J* 6.7 Гц), 1.78–1.87 м (2H, $2CH_3C\underline{H}CH_3$), 2.41 д (2H, CH_2, *J* 7.2 Гц), 2.43 д (2H, CH_2, *J* 7.2 Гц), 4.69–4.74 м (2H, $2CH_3C\underline{H}N$), 6.19 д (2H, 2NH, *J* 8.2 Гц), 7.06 д (2H, 2,6-C аром., *J* 6.6 Гц), 7.09 д (2H, 2,6-C аром., *J* 6.6 Гц), 7.17 д (2H, 3,5-C аром., *J* 6.7 Гц), 7.19 д (2H, 3,5-C аром., *J* 6.7 Гц). Найдено, %: C 78.87; H 9.56; N 7.40. $C_{25}H_{36}N_2O$. Вычислено, %: C 78.90; H 9.54; N 7.36. *M* 380.58.

1-(2-Фторфенил)-3-[1-(4-изобутилфенил)-этил]мочевина (7a). Получена аналогично соединению **4a** из 0.1 г (0.47 ммоль) соединения **5** и 0.064 г (0.46 ммоль) 2-фторфенилизоцианата (**6a**). Выход 0.087 г (53%), т.пл. 100–102°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.88 д (6H, $C\underline{H}_3CHC\underline{H}_3$, *J* 6.6 Гц), 1.40 д (3H, $C\underline{H}_3CHN$, *J* 6.9 Гц), 1.80–1.88 м (1H, $CH_3C\underline{H}CH_3$), 2.44 д (2H, CH_2, *J* 7.1 Гц), 4.78–4.85 м (1H, $CH_3C\underline{H}N$), 6.89–6.93 (1H$_{аром}$), 7.01 д (1H, NH, *J* 7.8 Гц), 7.06 т (1H$_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 7.12–7.17 м (3H$_{аром}$), 7.25 д (2H$_{аром}$, *J* 7.7 Гц), 8.12 т.д (1H$_{аром}$, *J* 8.3, 1.7 Гц), 8.18 с (1H, NH). Найдено, %: C 72.60; H 7.40; N 8.88. $C_{19}H_{23}FN_2O$. Вычислено, %: C 72.58; H 7.37; N 8.91. *M* 314.40.

1-(4-Фторфенил)-3-[1-(4-изобутилфенил)-этил]мочевина (7b). Получена аналогично соединению **4a** из 0.1 г (0.47 ммоль) соединения **5** и 0.064 г (0.46 ммоль) 4-фторфенилизоцианата (**6b**). Выход 0.132 г (81%), т.пл. 130–132°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.87 д (6H, $C\underline{H}_3CHC\underline{H}_3$, *J* 6.6 Гц), 1.38 д (3H, $C\underline{H}_3CHN$, *J* 6.9 Гц), 1.80–1.88 м (1H, $CH_3C\underline{H}CH_3$), 2.43 д (2H, CH_2, *J* 7.1 Гц), 4.78–4.85 м (1H, $CH_3C\underline{H}N$), 6.72 д (1H, NH, *J* 8.0 Гц), 7.00–7.04 м (2H$_{аром}$), 7.11 д (2H$_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 7.25 д (2H$_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 7.36–7.40 м (2H$_{аром}$), 8.69 с (1H, NH). Найдено, %: C 72.61; H 7.39; N 8.90. $C_{19}H_{23}FN_2O$. Вычислено, %: C 72.58; H 7.37; N 8.91. *M* 314.40.

1-(2-Хлорфенил)-3-[1-(4-изобутилфенил)-этил]мочевина (7c). Получена аналогично соединению **4a** из 0.1 г (0.47 ммоль) соединения **5** и 0.072 г (0.47 ммоль) 2-хлорфенилизоцианата (**6c**). Выход 0.08 г (47%), т.пл. 119–121°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.88 д (6H, $C\underline{H}_3CHC\underline{H}_3$, *J* 6.6 Гц), 1.41 д (3H, $C\underline{H}_3CHN$, *J* 6.9 Гц), 1.80–1.88 м (1H, $CH_3C\underline{H}CH_3$), 2.44 д (2H, CH_2, *J* 7.1 Гц), 4.79–4.85 м (1H, $CH_3C\underline{H}N$), 6.93 т.д (1H$_{аром}$, *J* 7.6, 1.6 Гц), 7.14 д (2H$_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 7.19–7.23 м (1H$_{аром}$), 7.26 д (2H$_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 7.38 д.д (1H$_{аром}$, *J* 8.0, 1.5 Гц), 7.43 д (1H, NH, *J* 7.7 Гц), 7.99 с (1H, NH), 8.16 д.д (1H$_{аром}$, *J* 8.4, 1.6 Гц). Найдено, %: C 67.00; H 7.00; N 8.50. $C_{19}H_{23}ClN_2O$. Вычислено, %: C 68.98; H 7.01; N 8.47. *M* 330.86.

1-(3-Хлорфенил)-3-[1-(4-изобутилфенил)-этил]мочевина (7d). Получена аналогично соединению **4a** из 0.1 г (0.47 ммоль) соединения **5** и 0.072 г (0.47 ммоль) 3-хлорфенилизоцианата (**6d**). Выход 0.13 г (75%), т.пл. 120–121°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.87 д (6H, $C\underline{H}_3CHC\underline{H}_3$, *J* 6.6 Гц), 1.40 д (3H, $C\underline{H}_3CHN$, *J* 6.9 Гц), 1.80–1.87 м (1H, $CH_3C\underline{H}CH_3$), 2.44 д (2H, CH_2, *J* 7.1 Гц), 4.78–4.85 м (1H, $CH_3C\underline{H}N$), 6.66 д (1H, NH, *J* 7.9 Гц), 6.92 д.д.д (1H$_{аром}$, *J* 7.9, 2.1, 1.1 Гц), 7.12 д (2H$_{аром}$, *J* 7.8 Гц), 7.17 д.д.д (1H$_{аром}$, *J* 8.2, 2.1, 1.1 Гц), 7.21 д (1H$_{аром}$, *J* 7.9 Гц), 7.25 д (2H$_{аром}$, *J* 8.9 Гц), 7.64 т (1H$_{аром}$, *J* 2.1 Гц), 8.64 с (1H, NH). Найдено, %: C 67.01; H 6.98; N 8.45. $C_{19}H_{23}ClN_2O$. Вычислено, %: C 68.98; H 7.01; N 8.47. *M* 330.86.

ВЫВОДЫ

По реакции 1-изобутил-4-(1-изоцианатоэтил)-бензола с различными аминами, а также, 1-(4-изобутилфенил)этанамина с галогенсодержащими ароматическими изоцианатами синтезирована серия мочевин, содержащих в своей структуре ибупрофеновый фрагмент. Выходы целевых продуктов составили до 95%. Синтезированные мочевины – потенциальные мультитаргетные ингибиторы растворимой эпоксидгидролазы (sEH) и циклооксигеназы (COX).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузнецов Я.П., Дегтяренко Е.К., Бурмистров В.В., Аббас Саиф М.Х., Питушкин Д.А., Вернигора А.А., Бутов Г.М. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 485–496. [Kuznetsov Y.P., Degtyarenko E.K., Burmistrov V.V., Abbas Saeef M.H., Pitushkin D.A., Vernigora A.A., Butov G.M. *Russ. J. Org. Chem*. **2021**, *57*.] doi 10.1134/S1070428021040035
2. Wagner K.M., McReynolds C.B., Schmidt W.K., Hammock B.D. *Pharmacol. Ther*. **2017**, *180*, 62–76. doi 10.1016/j.pharmthera.2017.06.006
3. Inceoglu B., Jinks S.L., Ulu A., Hegedus C.M., Georgi K., Schmelzer K.R., Wagner K., Jones P.D., Morisseau C., Hammock B.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. **2008**, *105*, 18901–18906. doi 10.1073/pnas.0809765105
4. Spector A.A., Kim H.Y. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*. **2015**, *1851*, 356–365. doi 10.1016/j.bbalip.2014.07.020
5. Spector A.A., Fang X., Snyder G.D., Weintraub N.L. *Prog. Lipid Res*. **2004**, *43*, 55–90. doi 10.1016/S0163-7827(03)00049-3
6. Oni-Orisan A., Alsaleh N, Lee C.R., Seubert J.M. *J. Mol. Cell. Cardiol*. **2014**, *74*, 199–208. doi 10.1016/j.yjmcc.2014.05.016
7. Tacconelli S., Patrignani P. *Front. Pharmacol*. **2014**, *5*, 239. doi 10.3389/fphar.2014.00239
8. Huang H., Al-Shabrawey M., Wang M.H. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. **2016**, 122, 45–53. doi 10.1016/j.prostaglandins.2015.12.007
9. Frömel T., Fleming I. *Antioxid. Redox Signal*. **2015**, *22*, 1273–1292. doi 10.1089/ars.2014.6150
10. O'Banion M.K. *Crit. Rev. Neurobiol*. **1999**, *13*, 45–82. doi 10.1615/critrevneurobiol.v13.i1.30
11. Rao P., Knaus E.E. *J. Pharm. Pharm. Sci*. **2008**, *11*, 81s–110s. doi 10.18433/J3T886
12. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.А., Чемерис Н.А. *Клин. Фармакол. терапия*. **2005**, *12*, 72–75.
13. Кузьмина Н.Н., Никишина Н.П., Салугина С.О. *РМЖ*. **2003**, *7*, 419–424.
14. Alabed S., Cabello J.B., Irving G.J., Qintar M., Burls A. *Cochrane Database Syst. Rev*. **2014**, *8*. doi 10.1002/14651858.CD010652
15. Rostas S.E., McPherson C.C. *Curr. Pediatr. Rev*. **2016**, *12*, 110–119. doi 10.2174/1573396312021605060020 28
16. Bonabello A., Galmozzi M.R., Canaparo R., Isaia G.C., Serpe L., Muntoni E., Zara G.P. *Anesth. Analg*. **2003**, *97*, 402–408. doi 10.1213/01.ANE.0000073349.04610.42
17. Kolasa T., Brooks C.D.W., Rodriques K.E., Summers J.B., Dellaria J.F., Hulkower K.I., Bouska J., Bell R.L., Carter G.W. *J. Med. Chem*. **1997**, *40*, 819–824. doi 10.1021/jm9606150
18. Keiser M.J., Setola V., Irwin J.J., Laggner C., Abbas A.I., Hufeisen S.J., Jensen N.H., Kuijer M.B., Matos R.C., Tran T.B., Whaley R., Glennon R.A., Hert J., Thomas K.L.H., Edwards D.D., Shoichet B.K., Roth B.L. *Nature*. **2009**, *462*, 175–181. doi 10.1038/nature08506
19. Hwang S.H., Tsai H.J., Liu J.Y., Morisseau C., Hammock B.D. *J. Med. Chem*. **2007**, *50*, 3825–3840. doi 10.1021/jm070270t
20. 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
21. Wang H., Ning Y., Sun Y., Sivaguru P., Bi X. *Org. Lett*. **2020**, *22*, 2012–2016. doi 10.1021/acs.orglett.0c00395

Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and its Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: X[1]. 1-[1-(4-Isobutylphenyl)ethyl]-3-R Ureas

B. P. Gladkikh[a], V. S. D'yachenko[a], V. V. Burmistrov[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 February 12, 2021; revised February 27, 2021; accepted February 28, 2021

The reaction of 1-isobutyl-4-(1-isocyanatoethyl)benzene with various amines, as well as, 1-(4-isobutylphenyl)-ethanamine with halogenated aromatic isocyanates, led to a series of ureas containing an ibuprofen fragment in their structure. Target product yields were up to 95%. The synthesized ureas are potential multitarget inhibitors of soluble epoxide hydrolase (sEH) and cyclooxygenase (COX).

Keywords: ibuprofen, urea, halogenated aromatic isocyanates, soluble epoxide hydrolase, cyclooxygenase