

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА СИММЕТРИЧНЫХ ДИМОЧЕВИН, СОДЕРЖАЩИХ 4-ТРИФТОРМЕТОКСИФЕНИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2022 г. Я. П. Кузнецов^а, В. В. Бурмистров^а, Г. М. Бутов^{а, б, *}

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

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

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

Поступила в редакцию 17.01.2022 г.

После доработки 10.02.2022 г.

Принята к публикации 12.02.2022 г.

Реакцией 4-(трифторметокси)фенилизотиоцианата с алифатическими диаминами синтезирована серия 1,3-дизамещенных димочевин, содержащих в своей структуре 4-(трифторметокси)фенильный липофильный фрагмент. Выходы целевых продуктов составили 58–80%. Синтезированные димочевины являются перспективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека (hsEH).

Ключевые слова: изотиоцианат, мочевины, фтор, растворимая эпоксидгидролаза, sEH

DOI: 10.31857/S051474922210007X, **EDN:** JVYEFF

ВВЕДЕНИЕ

4-(Трифторметокси)фенильная группа – одна из наиболее распространенных липофильных групп – используется для создания ингибиторов растворимой гидролазы (sEH) [1]. Например, 1-трифторметоксифенил-3-(1-пропионилпиперидин-4-ил)мочевина (1770-TRPU) [2] была в числе первых кандидатов на клинические исследования среди ингибиторов данного фермента, выступающего перспективной мишенью для этиотропной терапии гипертонии, туберкулеза, патологии почек и других социально опасных заболеваний [3]. В 2020 г. начались клинические исследования нового ингибитора (*S*)-1-[3-фтор-

4-(трифторметокси)фенил]-3-[1-(2-метилбутаноил)пиперидин-4-ил]мочевины (EC5026), содержащего 3-фтор-4-(трифторметокси)фенильный фрагмент [4]. Ингибирующая активность (K_i) 1770-TRPU составляет 0.91 нмоль/л [1], а ингибирующая активность EC5026 принимает значение < 0.05 нмоль/л [4].

Соединения, содержащие 4-(трифторметокси)фенильную группу проявляют и другие виды активности. Так, карбонилцианид-4-(трифторметокси)фенилгидразон (схема 1, А) может быть полезен при изучении биологических процессов, сопровождающих старение [5]. 2-{2-(4-Цианофенил)-1-[3-(трифтротриметил)фенил]этилиден}-*N*-[4-(трифтро-

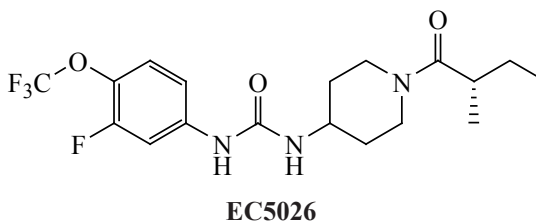
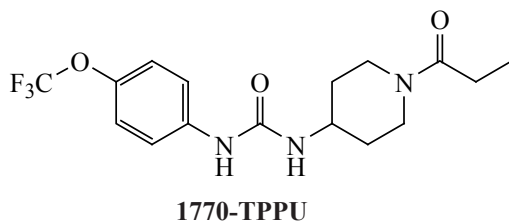
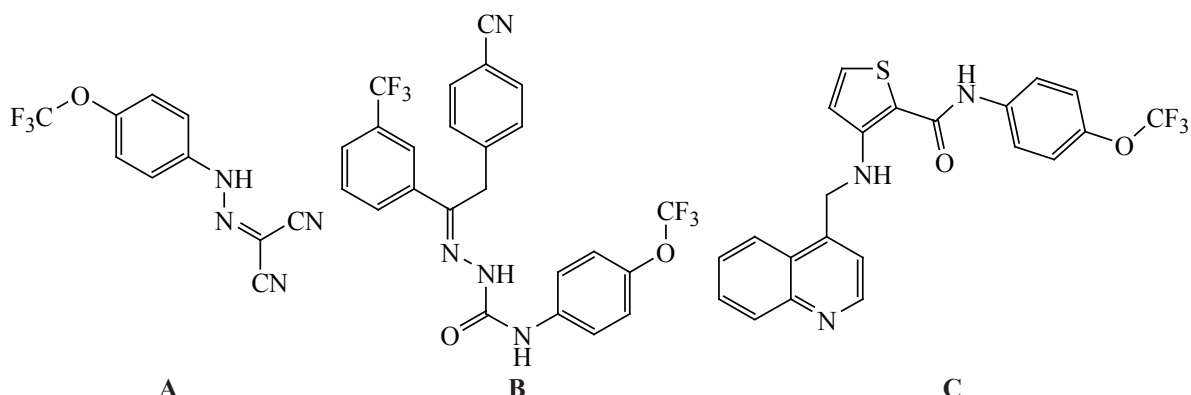


Схема 1



метокси)фенил]гидразинкарбоксамид (метафлумизон, ProMeris, схема 1, **B**) применяется в качестве инсектицида (или зооцида) [6], действие которого заключается в блокировании потенциал-зависимых натриевых каналов вредных насекомых или грызунов [7]. 3-[(Хинолин-4-илметил)амино]-*N*-[4-(трифторметокси)фенил]тиофен-2-карбоксамид (схема 1, **C**) проявляет противоопухолевую активность, ингибируя тирозинкиназу [8].

Ранее нами было показано, что 1,3-дизамещенные димочевины – мощные ингибиторы sEH за счет образования дополнительных водородных связей в активном центре фермента [9]. Несмотря на то, что к настоящему времени получено более 100 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих 4-(трифторметокси)фенильный фрагмент, синтез подобных димочевин ранее не предпринимался. Кроме того, несомненный интерес представляет сравнительная оценка ингибирующего эффекта от замены адамантильной группы на 4-(трифторметокси)фенильный фрагмент при ингибировании эпоксидгидролазы, а также оценка возможности участия этой группы в связывании в других областях фермента, ранее установленных для адамантильного радикала у такого типа ингибиторов [9].

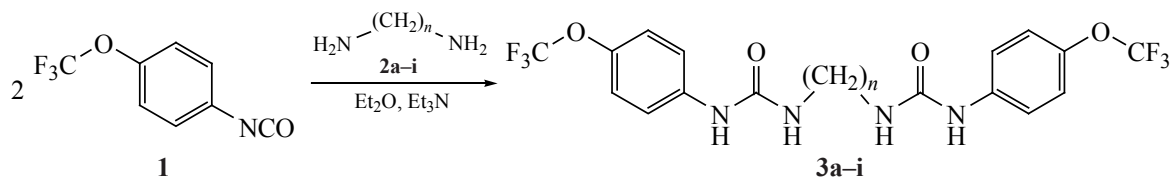
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее распространенным реагентом, используемым для введения 4-(трифторметокси)фенильного фрагмента, служит 4-(трифторметокси)фенилизотиоцианат (**1**). Данный изотиоцианат коммерчески доступен, а также может быть синтезирован действием дифосгена [10], трифосгена [11] или карбонилдиимидазола [12] на 4-(трифторметокси)фениламин.

Из изотиоцианата **1** в реакции с диаминами **2a-i** получена серия симметричных димочевин **3a-i** (схема 2). Реакцию проводили в среде диэтилового эфира в присутствии эквимолярного количества триэтиламина при комнатной температуре в течение 8 ч. Синтез всей серии димочевин проводили одновременно на шейкере Heidolph Multi Reax, снабженном насадкой для установки 26 пробирок, в полипропиленовых пробирках объемом 10 мл.

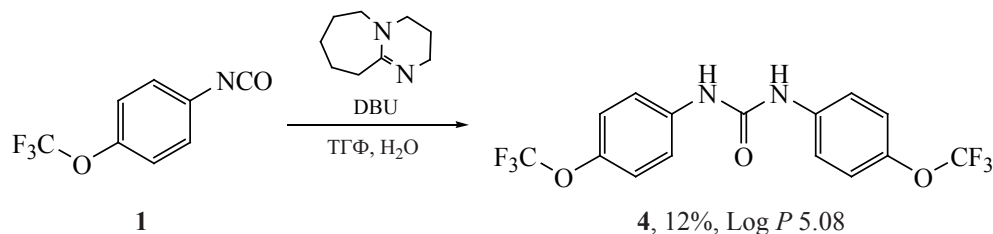
При использовании в реакции 1,10-диаминодекана (**2i**) в одинаковых условиях в продуктах реакции присутствовала симметричная мочевина **4** (до 42%, схема 3). Вероятно, это связано с низкой растворимостью 1,10-диаминодекана (**2i**) в диэтиловом эфире, что приводило к его неполной кон-

Схема 2



$n = 2$ (**3a**, 78%, log *P* 4.52); 3 (**3b**, 78%, log *P* 4.79); 4 (**3c**, 69%, log *P* 5.06);
 5 (**3d**, 74%, log *P* 5.56); 6 (**3e**, 75%, log *P* 6.07); 7 (**3f**, 76%, log *P* 6.57);
 8 (**3g**, 58%, log *P* 7.08); 9 (**3h**, 80%, log *P* 7.58); 10 (**3i**, 69%, log *P* 8.09).

Схема 3



версии, а, следовательно, и к неполной конверсии исходного изоцианата **1** (соотношение 2:1). При выделении димочевины **3i** непрореагировавший изоцианат **1** быстро превращался в симметричную мочевины **4** (схема 3), так как при выделении используется 1 н соляная кислота.

Анализ литературы показал, что симметричную мочевины **4**, хотя и регулярно обнаруживали в качестве примеси при проведении реакций с изоцианатом **1** [13, 14], но целенаправленно ее практически не получали и не описывали [15]. Например, в литературе нами не найдены данные о температуре плавления данной мочевины. В связи с этим нами проведен синтез симметричной мочевины **4** по разработанной нами методике из изоцианата **1** в среде влажного ТГФ с добавлением каталитических количеств 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) (схема 3).

Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР спектроскопии ^1H и ^{19}F , а также масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a-i** присутствует 2 характерных сигнала протонов NH мочевиной группы. Сигнал в области 6.13–6.24 м.д. соответствуют протону NH-группы, ближней к метиленовому мостику. Сигнал в области 8.55–8.71 м.д. соответствуют протону NH-группы, связанной с ароматическим кольцом. С увеличением длины мостика оба сигнала незначительно смещаются в более сильное поле.

В спектрах ЯМР ^{19}F атомы фтора в трифторметоксигруппе характеризуются сигналом в области –57.17 м.д. Сдвиги сигналов атомов фтора не зависят от длины спейсера между уреидными группами.

Расчитанный коэффициент липофильности $\log P$ для соединений **3a-i** находится в пределах 4.52–8.09.

Температура плавления димочевин **3a-i** находится в достаточно узких для этого класса димоче-

вин пределах – от 193 до 244°C. При увеличении мостика n , связывающего мочевиные группы, от 2 до 10 метиленовых звеньев температура плавления соединений изменяется зигзагообразно. В сравнении с температурой плавления аналогичных димочевинам, содержащих 3-фторадамантильный липофильный фрагмент [16], температура плавления полученных димочевин **3a-i** выше в среднем на 100°C, что, по-видимому, может быть частично связано с образованием более прочных ассоциатов с участием мочевиных групп из-за отсутствия стерических затруднений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные триэтиламин (BioUltra $\geq 99.5\%$, CAS 121-44-8), 1,2-диаминоэтан ($\geq 99\%$, CAS 107-15-3), 1,3-диаминопропан ($\geq 99\%$, CAS 109-76-2), 1,4-диаминобутан (99%, CAS 110-60-1), 1,5-диаминопентан ($\geq 97\%$, CAS 462-94-2), 1,6-диаминогексан (98%, CAS 124-09-4), 1,7-диаминогептан (98%, CAS 646-19-5), 1,8-диаминооктан (98%, CAS 373-44-4), 1,10-диаминодекан (97%, CAS 646-25-3) производства фирмы «Sigma-Aldrich»; 1,9-диаминононан (98%, CAS 646-24-2) производства фирмы «Alfa Aesar»; 4-(трифторметокси)фенилизотиоцианат (97%, CAS 35037-73-1) производства фирмы «Maybridge» использовали без очистки.

Строение полученных соединений подтверждали с помощью ЯМР ^1H и ^{19}F спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа. Масс-спектры регистрировали на хроматомасс-спектрометре «Agilent GC 7820A/MSD 5975» (Agilent Technologies, США) и «Advion expression» (Advion Inc., США) в режиме full scan (ESI). Спектроскопия ЯМР ^1H и ^{19}F выполнена на Bruker Avance 600 (Bruker Corporation, США) в растворителе $\text{DMSO}-d_6$; химические сдвиги ^1H приведены относительно SiMe_4 . Элементный анализ выполнен на приборе «Perkin-Elmer Series II 2400» (Perkin-Elmer, США). Температуры плавления

ления определены на приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США).

1,1'-(Этан-1,2-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3а). К 0.2 г (0.985 ммоль) 4-(трифторметокси)фенилизоцианата (**1**) в 5 мл безводного диэтилового эфира прибавляли 0.0296 г (0.493 ммоль) 1,2-диаминоэтана (**2а**) и 0.1 мл триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали на шейкере в течение 8 ч, после чего эфир упаривали. К остатку прибавляли 10 мл 0.1 н HCl и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход 0.178 г (78%), т.пл. 236–237°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.20 с (4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2$), 6.24 с (2H, 2NH--CH_2), 7.20 д (4H, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.48 д (4H, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 8.71 с (2H, 2NH--Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –57.17 (6F). Найдено, %: С 46.40; Н 3.45; N 11.98. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 46.36; Н 3.46; N 12.01. M 466.34.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3б). Получена аналогично соединению **3а** из 0.2 г соединения **1** и 0.0365 г 1,3-диаминопропана (**2б**). Выход 0.185 г (78%), т.пл. 214–215°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.59 пентет (2H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$, J 6.7 Гц), 3.14 т (4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$, J 6.7 Гц), 6.22 т (2H, 2NH--CH_2 , J 5.8 Гц), 7.20 д (4H, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.48 д (4H, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 8.66 с (2H, 2NH--Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –57.17 (6F). Найдено, %: С 47.55; Н 3.76; N 11.70. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 47.51; Н 3.78; N 11.66. M 480.37.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3с). Получена аналогично соединению **3а** из 0.2 г соединения **1** и 0.0433 г 1,4-диаминобутана (**2с**). Выход 0.169 г (69%), т.пл. 199–200°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.46 с (4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$), 3.10 уш.с (4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$), 6.17 с (2H, 2NH--CH_2), 7.20 д (4H, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.47 д (4H, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 8.56 с (2H, 2NH--Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –57.16 (6F). Найдено, %: С 48.60; Н 4.10; N 11.30. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 48.59; Н 4.08; N 11.33. M 494.39.

1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3д). Получена ана-

логично соединению **3а** из 0.2 г соединения **1** и 0.0502 г 1,5-диаминопентана (**2д**). Выход 0.186 г (74%), т.пл. 228–229°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.21–1.35 м (2H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$), 1.39–1.46 м (4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$), 3.06 к (4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$, J 6.5 Гц), 6.16 т (2H, 2NH--CH_2 , J 5.7 Гц), 7.18 д (4H, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.47 д (4H, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 8.58 с (2H, 2NH--Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –57.17 (6F). Найдено, %: С 49.65; Н 4.34; N 11.04. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 49.61; Н 4.36; N 11.02. M 508.42.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3е). Получена аналогично соединению **3а** из 0.2 г соединения **1** и 0.0571 г 1,6-диаминогексана (**2е**). Выход 0.198 г (75%), т.пл. 243–244°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.31 пентет (4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$, J 3.6 Гц), 1.44 пентет (4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$, J 6.8 Гц), 3.07–3.11 м (4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$), 6.15 т (2H, 2NH--CH_2 , J 5.7 Гц), 7.19 д (4H, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.47 д (4H, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 8.55 с (2H, 2NH--Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –57.17 (6F). Найдено, %: С 50.61; Н 4.66; N 10.70. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 50.58; Н 4.63; N 10.72. M 522.45.

1,1'-(Гептан-1,7-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3ф). Получена аналогично соединению **3а** из 0.2 г соединения **1** и 0.064 г 1,7-диаминогептана (**2ф**). Выход 0.2 г (76 %), т.пл. 215–216°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.30 с (6H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$), 1.41–1.46 м (4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$), 3.08 т (4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$, J 5.9 Гц), 6.15 т (2H, 2NH--CH_2 , J 5.8 Гц), 7.19 д (4H, 3,5- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.47 д (4H, 2,6- $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 8.56 с (2H, 2NH--Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: –57.17 (6F). Найдено, %: С 51.50; Н 4.92; N 10.46. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 51.49; Н 4.89; N 10.44. M 536.48.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис{3-[4-(трифторметокси)фенил]мочевина} (3г). Получена аналогично соединению **3а** из 0.2 г соединения **1** и 0.0709 г 1,8-диаминооктана (**2г**). Выход 0.157 г (58%), т.пл. 218–219°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.29 с (8H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$ –

3. 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
4. Hammock B.D., McReynolds C.B., Wagner K., Buckpitt A., Cortes-Puch I., Croston G., Lee K.S.S., Yang J., Schmidt W.K., Hwang S.H. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 1856–1872. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01886
5. Quin C., Robertson L., McQuaker S.J., Price N.C., Brand M.D., Hartley R.C. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 2384–2389. doi 10.1016/j.tet.2010.01.103
6. Salgado V.L., Hayashi J.H. *Vet. Parasitol.* **2007**, *150*, 182–189. doi 10.1016/j.vetpar.2007.08.032
7. von Stein R.T., Soderlund D.M. *Mol. Pharm.* **2012**, *81*, 366–374. doi 10.1124/mol.111.075283
8. Garton A.J., Crew A.P.A., Franklin M., Cooke A.R., Wynne G.M., Castaldo L., Kahler J., Winski S.L., Franks A., Brown E.N., Bittner M.A., Keily J.F., Briner P., Hidden C., Srebernak M.C., Pirrit C., O'Connor M., Chan A., Vulevic B., Henninger D., Hart K., Sennello R., Li A.H., Zhang T., Richardson F., Emerson D.L., Castelhana A.L., Arnold L.D., Gibson N.W. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 1015–1024. doi 10.1158/0008-5472.CAN-05-2873
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. Kodra J.T., Jørgensen A.S., Andersen B., Behrens C., Brand C.L., Christensen I.T., Guldbrandt M., Jeppesen C.B., Knudsen L.B., Madsen P., Nishimura E., Sams C., Sidelmann U.G., Pedersen R.A., Lynn F.C., Lau J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5387–5396. doi 10.1021/jm7015599
11. Zhao Y.F., Liu Z.J., Zhai X., Ge D.D., Huang Q., Gong P. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 386–388. doi 10.1016/j.ccllet.2013.02.004
12. Liao C., Liu Y., Liu C., Zhou J., Li H., Wang N., Li J., Liu T., Ghaleb H., Huang W., Qian H. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 845–854. doi 10.1016/j.bmc.2017.12.048
13. Della Ca' N., Bottarelli P., Dibenedetto A., Aresta M., Gabriele B., Salerno G., Costa M. *J. Catal.* **2011**, *282*, 120–127. doi 10.1016/j.jcat.2011.06.003
14. Linclau B., Sing A.K., Curran D.P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2835–2842. doi 10.1021/jo9823442
15. Wang M., Han J., Si X., Hu Y., Zhu J., Sun X. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1614–1618. doi 10.1016/j.tetlet.2017.11.030
16. Данилов Д.В., Дьяченко В.С., Бурмистров В.В., Бутов Г.М., Новаков И.А. *Изв. АН Сер. хим.* **2022**, *71*, 107–113. [Danilov D.V., D'yachenko V.S., Burmistrov V.V., Butov G.M., Novakov I.A. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, *71*, 107–113.] doi 10.1007/s11172-022-3383-8

Synthesis and Properties of Symmetric Diureas Containing 4-Trifluoromethoxyphenyl Moiety

Y. P. Kuznetsov^a, V. V. Burmistrov^a, and G. M. Butov^{a, b, *}

^a Volgograd state technical university (VSTU), prosp. Lenina, 28, Volgograd, 400005 Russia

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

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

Received January 17, 2022; revised February 10, 2021; accepted February 12, 2021

The reaction of 4-(trifluoromethoxy)phenyl isocyanate with aliphatic diamines led to a series of 1,3-disubstituted diureas containing a 4-(trifluoromethoxy)phenyl lipophilic moiety in their structure. Target product yields were 58–80%. The synthesized diureas are promising inhibitors of human soluble epoxide hydrolase (hsEH).

Keywords: isocyanate, urea, fluorine, soluble epoxide hydrolase, sEH