

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ МОНОМЕРОВ

УДК 547.239

DOI: 10.35211/1990-5297-2023-12-283-36-41

В. С. Дьяченко^{1,2}, Б. П. Гладких², Е. С. Ильина¹, Г. М. Бутов^{1,2}

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ ИНГИБИТОРОВ sEH И COX-2*

¹ Волжский политехнический институт (филиал)

Волгоградского государственного технического университета

² Волгоградский государственный технический университет

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

Известные НПВП из группы производных пропионовой кислоты (напроксен, кетопрофен и флурбипрофен) реакцией с дифенилфосфорил азидом были превращены в соответствующие изоцианаты с выходами 85–89 %. Реакцией полученных изоцианатов с (адамантан-1-ил)метиламином синтезированы адамантилсодержащие мочевины с выходами 81–90 %. Полученные мочевины являются потенциальными мультитаргетными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы (sEH) и циклооксигеназы (COX).

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

Введение

Ингибирование sEH человека с помощью мишень-ориентированных ингибиторов оказывает положительное влияние на лечение гипертонии и заболеваний почек [1–4], воспалительных и болевых состояний [5–7], а также других социально значимых заболеваний. sEH участвует в метаболизме эпоксиэйкозатриеновых кислот до соответствующих вицинальных диолов в результате реакции с молекулой воды [2]. 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). Однако не все эйкозаноиды – 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} [8]. Соединения, проявляющие наилучшую ингибирующую активность в отношении sEH, представля-

ют собой молекулы, в структуре которых содержится уреидный фрагмент ($IC_{50} < 1 \text{ нмоль/л}$).

В настоящее время признано существование двух изоформ циклооксигеназы (COX) – циклооксигеназа-1 (COX-1) и циклооксигеназа-2 (COX-2) [9]. Циклооксигеназа (COX) участвует в превращении арахидоновой кислоты в простагландины – медиаторов боли, воспаления и гипертермической реакции.

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) [10; 11]. 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 противовос-

© Дьяченко В. С., Гладких Б. П., Ильина Е. С., Бутов Г. М., 2023.

* 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

палительное действие на эндотелий путем ингибирования индуцированного цитокинами транскрипционного фактора NF- κ B [12]. Ядерный фактор транскрипции NF- κ B является ключевым компонентом клеточного ответа на повреждение, стресс и воспаление.

В этой связи, синтез нового поколения биодоступных мультитаргетных ингибиторов в отношении растворимой эпоксидгидролазы (sEH) и циклооксигеназы (COX) на основе известных лекарственных препаратов – перспективное направление в медицинской химии. Создание таких молекул позволяет также предположить, что при их метаболизме могут получаться соединения с проверенными фармакологическими и токсикологическими свойствами.

Следует отметить также, что современные методологии конструирования новых ингибиторов sEH основаны на введении в 1- и 3-положения уреидной группы заместителей, которые не входят в структуры уже известных производимых лекарственных средств, что в дальнейшем может существенно усложнить технологию их производства. Однако некоторые известные лекарственные препараты могут выступать в качестве прекурсоров для их дальнейших структурных изменений, например, введением других фармакофорных групп, таких как уреидные группы. Этот новый подход в дальнейшем позволит быстрее решить технологические аспекты при организации производства новых высокоактивных соединений.

Экспериментальная часть

Исходные триэтиламин (BioUltra $\geq 99,5$ %, CAS 121-44-8), дифенилфосфорилазид (97 %, CAS 26386-88-9), 1-(адамантан-1-ил)метил-1-амин (98 %, CAS 17768-41-1), 2-(6-метокси-2-нафтил)пропионовая кислота (97 %, CAS 22204-53-1), 2-(3-бензоилфенил)пропионовая кислота (≥ 98 % CAS 22071-15-4), 2-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропионовая кислота (≥ 98 % CAS 5104-49-4) производства фирмы «Sigma-Aldrich». Производные пропионовой кислоты использовались как смесь энантиомеров S(+) и R(-).

Толуол, диметилформамид, диэтиловый эфир и этанол очищали общеизвестными методами.

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 Corpora-

tion, 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). Коэффициент липофильности cLogP рассчитывали по программе Molinspiration (www.molinspiration.com).

2-(1-Изоцианатоэтил)-6-метоксинафтаден (1a). Получен из 1,0 г (4,3 ммоль) 2-(6-метокси-2-нафтил)пропионовой кислоты **1**, 0,44 г (4,3 ммоль) триэтиламина и 1,2 г (4,3 ммоль) дифенилфосфорилазида. Выход 0,86 г (87 %), светло-желтая жидкость. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1,22 с (3H, -CH $_3$), 2,92 кв (1H, $J = 7,3$ Гц, CH-CH $_3$), 3,92 с (3H, O-CH $_3$), 6,96–7,79 м (6H, CH $_{\text{аром}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 227 (100 %, [M] $^+$), 212 (100 %, [M - CH $_3$] $^+$), 197 (10 %, [M - 2CH $_3$] $^+$), 185 (90 %, [M - NCO] $^+$), 157 (20 %, [M - Et-NCO] $^+$). Найдено, %: C 74,05; H 5,86; N 6,23. C $_{14}$ H $_{13}$ NO $_2$. Вычислено, %: C 73,99; H 5,77; N 6,16. M = 227.

(3-(1-Изоцианатоэтил)фенил)(фенил)метанон (2a). Получен из 1,0 г (3,9 ммоль) 2-(6-метокси-2-нафтил)пропионовой кислоты **2**, 0,40 г (3,9 ммоль) триэтиламина и 1,1 г (3,9 ммоль) дифенилфосфорилазида. Выход 0,84 г (85 %), бесцветная жидкость. Свойства полученного соединения совпадают с литературными данными [13]. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1,23 с (3H, -CH $_3$), 2,97 кв (1H, $J = 7,7$ Гц, CH-CH $_3$), 7,21 д (1H, $J = 4,6$ Гц, CH $_{\text{аром}}$), 7,29–7,66 м (6H, CH $_{\text{аром}}$), 7,68–7,84 м (2H, CH $_{\text{аром}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 251 (100 %, [M] $^+$), 236 (100 %, [M - CH $_3$] $^+$), 208 (40 %, [M - NCO] $^+$), 174 (100 %, [M - Ph] $^+$), 105 (100 %, [Ph-C(O)] $^+$). Найдено, %: C 76,55; H 5,27; N 5,61. C $_{16}$ H $_{13}$ NO $_2$. Вычислено, %: C 76,48; H 5,21; N 5,57. M = 251.

2-Фтор-4-(1-изоцианатометил)-1,1'-бифенил (3a). Получен из 1,0 г (4,1 ммоль) 2-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропионовой кислоты **3**, 0,41 г (4,1 ммоль) триэтиламина и 1,3 г (4,1 ммоль) дифенилфосфорилазида. Выход 0,88 г (89 %), светло-желтая жидкость. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1,29 с (3H, -CH $_3$), 2,96 кв (1H, $J = 7,3$ Гц, CH-CH $_3$), 7,01–7,35 м (5H, CH $_{\text{аром}}$), 7,45–7,60 м (3H, CH $_{\text{аром}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 241 (100 %, [M] $^+$), 226 (100 %, [M - CH $_3$] $^+$), 199 (50 %, [M - NCO] $^+$), 170 (75 %, [M - Et-NCO] $^+$). Найдено, %: C 74,79; H 5,09; N 5,89. C $_{15}$ H $_{12}$ FNO. Вычислено, %: C 74,68; H 5,01; N 5,81. M = 241.

1-((Адамантан-1-ил)метил)-3-(1-(6-метоксинафтален-2-ил)этил)мочевина (1b). К 0,2 г (0,9 ммоль) 2-(1-изоцианатоэтил)-6-метоксинафталена **1a** в 5 мл диметилформамида прибавляли 0,145 г (0,9 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-метил-1-амина **4** 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 0,300 г (87 %). $T_{пл}$ 198 °С. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1,42 с (3H, -CH₃), 1,49–2,05 м (15H, Ad), 3,12–3,21 м (2H, CH₂-Ad), 3,90 с (3H, O-CH₃), 5,21–5,28 м (1H, CH-CH₃), 6,12 т (1H, J = 6,8 Гц, NH-CH₂-Ad), 6,29 д (1H, J = 7,7 Гц, NH-CH), 7,11–7,78 м (6H, CH_{аром}). Найдено, %: С 76,56; Н 8,28; N 7,22. C₂₅H₃₂N₂O₂. Вычислено, %: С 76,49; Н 8,22; N 7,14. M = 392.

1-((Адамантан-1-ил)метил)-3-(1-(3-бензоилфенил)этил)мочевина (2b). Получена аналогично соединению **1b** из 0,2 г (0,8 ммоль) (3-(1-изоцианатоэтил)фенил)(фенил)метанона и 0,131 г (0,8 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-метил-1-амина **4**. Выход 0,268 г (81 %). $T_{пл}$ 165 °С. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1,34 с (3H, -CH₃), 1,39–1,98 м (15H, Ad), 2,59–2,74 м (2H, CH₂-Ad), 4,79 п (1H, J = 7,0 Гц, CH-CH₃), 5,73 т (1H, J = 6,2 Гц, NH-CH₂-Ad), 6,32 д (1H, J = 7,9 Гц, NH-CH), 7,39–7,77 м (9H, CH_{аром}). Найдено, %: С 77,96; Н 7,82; N 6,77. C₂₇H₃₂N₂O₂. Вычислено, %: С 77,85; Н 7,74; N 6,73. M = 416.

1-((Адамантан-1-ил)метил)-3-(1-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)этил)мочевина (3b). Получена аналогично соединению **1b** из 0,2 г

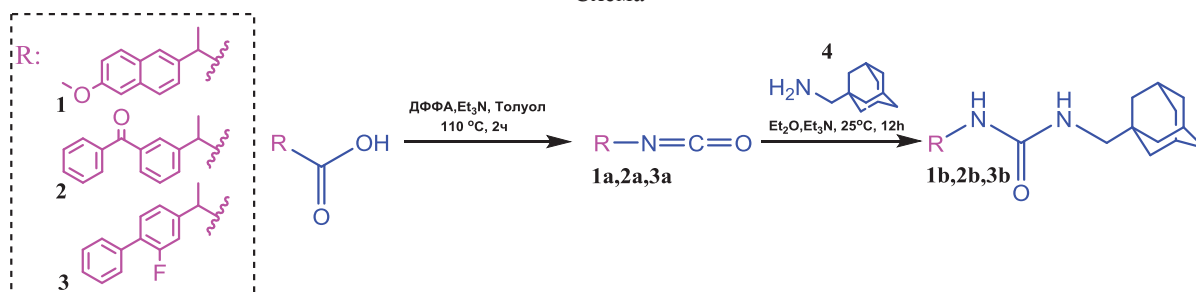
(0,8 ммоль) 2-фтор-4-(1-изоцианатометил)-1,1'-бифенила и 0,136 г (0,8 ммоль) 1-(адамантан-1-ил)-метил-1-амина **4**. Выход 0,302 г (90 %). $T_{пл}$ 230 °С. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1,18 с (3H, -CH₃), 1,25–1,99 м (15H, Ad), 2,59–2,75 м (2H, CH₂-Ad), 4,74 п (1H, J = 7,2 Гц, CH-CH₃), 5,97 т (1H, J = 6,0 Гц, NH-CH₂-Ad), 6,55 д (1H, J = 8,0 Гц, NH-CH), 7,13–7,57 м (7H, CH_{аром}), 7,93 с (1H, CH_{аром}). Найдено, %: С 76,86; Н 7,73; N 6,92. C₂₆H₃₁FN₂O. Вычислено, %: С 76,81; Н 7,69; N 6,89. M = 406.

Обсуждение результатов

В литературе встречается упоминание о получении 1,3-дизамещенных мочевины на основе нестероидных противовоспалительных препаратов по одностадийному методу с низкими выходами (≤ 40 %) [14–16]. Структуры полученных в ходе одностадийного превращения изоцианатов не были выделены и не были охарактеризованы спектральными методами анализа как индивидуальные вещества.

Ранее мы сообщали о синтезе 1-изобутил-4-(1-изоцианатоэтил)бензола из 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (ибупрофена) и мочевины на его основе [17]. По аналогичной методике из 2-(6-метокси-2-нафтил)пропионовой (напроксен) кислоты **1**, 2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты (кетопрофен) **2** и 2-(2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропионовой кислоты (флурбипрофен) **3** были впервые выделены и охарактеризованы соответствующие изоцианаты: 2-(1-изоцианатоэтил)-6-метоксинафтален **1a**, (3-(1-изоцианатоэтил)фенил)(фенил)метанон **2a**, 2-фтор-4-(1-изоцианатометил)-1,1'-бифенил **3a** (схема).

Схема



Синтез изоцианатов **1a–3a** был проведен по одностадийному методу из производных пропионовой кислоты (напроксена, кетопрофена и флурбипрофена) **1–3** и дифенилфосфорида (ДФФА), как источника азидной группы (схема). Продукты очищали экстрак-

цией безводным диэтиловым эфиром. Выходы составили 85–89 %. Изоцианаты **1a–3a** представляют собой маслянистые слегка окрашенные жидкости.

Полученные изоцианаты **1a–3a** были вовлечены в реакцию с 1-(адамантан-1-ил)метилами-

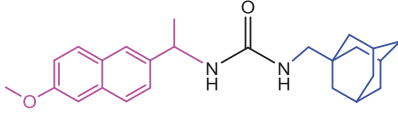
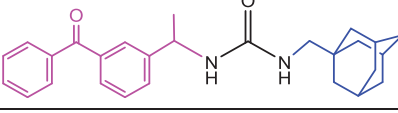
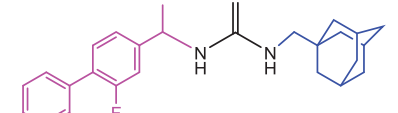
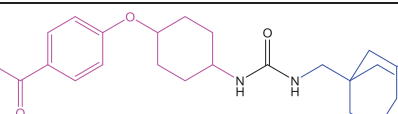
ном **4** для получения 1,3-дизамещенных мочевин. Выбор данного амина обусловлен тем, что наличие метиленового мостика способствует большей конформационной подвижности липофильной части ингибитора, и, как следствие, повышению его ингибирующей активности в отношении sEH [17].

Синтез 1,3-дизамещенных мочевин **1b–3b** осуществляли в среде безводного диэтилового

эфира в течение 12 ч, при комнатной температуре, в присутствии триэтиламина.

Выходы полученных мочевин составили от 81 % до 90 %. Структуру полученных соединений подтверждали методом ЯМР¹H спектроскопии, а также масс-спектрометрией. Свойства синтезированных 1,3-дизамещенных мочевин **1b–3b** представлены ниже (таблица), соединение **5** приведено для сравнения.

Коэффициенты липофильности, температуры плавления и водорастворимость 1,3-дизамещенных мочевин **1b–3b**

№	Структура	T _{пл} , °C	LogP*	Растворимость, мкМ**	Выход, %
1b		198	5.86	120 ± 20	87
2b		165	6.10	80 ± 20	81
3b		230	6.53	30 ± 20	90
5 ^[18]		182	5.20	100 ± 20	94

* 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 ¹H соединений **1b–3b** присутствуют характерные сигналы в области 5,73–6,12 м.д., соответствующие протону NH мочевиной группы, связанные с фрагментом молекулы 1-(адамантан-1-ил)метила. Сдвиги в области 6,29–6,55 м.д. соответствуют протону NH мочевиной группы, связанной с остатками производных пропионовой кислоты (напроксен, кетопрофен, флурбипрофен).

Рассчитанный коэффициент липофильности LogP для синтезированных мочевин **1b–3b** находится в пределах 5,86–6,53, что несколько превышает допустимые границы по правилу Липински [19], а также на 0,66–0,9 единиц ниже, чем у 4-((4-(3-((адамантан-1-ил)метил)уреидо)циклогексил)окси)бензойной кислоты **5**, которая ранее нами была получена и испытана в качестве ингибитора sEH (IC₅₀ = 1,6 ± 0,3 нмоль) (таблица).

Температура плавления полученных мочевин **1b–3b** находится в пределах 165–230 °C. Наличие в структуре кетопрофенового остатка позволило снизить температуру плавления мочевины **2b** на 17 °C в сравнении с мочевиной, имеющей в своей структуре фрагмент *транс*-4-амино-(циклогексил)оксид)бензойной кислоты **5**.

Растворимость полученных мочевин **1b–3b** находится в пределах 30–120 (± 20). Мочевина, имеющая в своей структуре остаток напроксена **1b**, показывает растворимость, превосходящую мочевины, имеющую в своей структуре фрагмент *транс*-4-амино-(циклогексил)оксид)бензойной кислоты **5**.

Заключение

Таким образом, синтезированы новые мультитаргетные ингибиторы sEH/COX-2, содержащие в своей структуре адамантановый за-

меститель и фрагменты НПВП – производных пропионовой кислоты (напроксен, кетопрофен, флурбипрофен). Полученные значения водорастворимости и температур плавления сопоставимы или превосходят значения известного аналога 5 испытанного нами ранее в опытах *in vivo* [18]. В совокупности с высокими выходами (81–90 %), полученные соединения могут являться потенциальными высокоактивными мультитаргетными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы (sEH) и циклооксигеназы (COX).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Spector, A. A., Fang, X., Snyder, G. D., Weintraub, N. L. Epoxyeicosatrienoic acids (EETs): Metabolism and biochemical function // *Prog. Lipid Res.* 2004, V. 43, № 1. – P. 55–90.
2. Fleming, I., Rueben, A., Popp, R., Fisslthaler, B., Schrodt, S., Sander, A., Haendeler, J., Falck, J.R., Morisseau, C., Hammock, B.D., Busse, R. Epoxyeicosatrienoic acids regulate Trp channel-dependent Ca²⁺ signaling and hyperpolarization in endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007, V. 27, № 12. – P. 2612–2618.
3. Imig, J. D. Eicosanoids and renal damage in cardiometabolic syndrome // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008, V. 4, № 2. – P. 165–174.
4. Yu, Z., Xu, F., Huse, L. M., Morisseau, C., Draper, A. J., Newman, J. W., Parker, C., Graham, L., Engler, M. M., Hammock, B. D., Zeldin, D. C., Kroetz, D. L. Soluble epoxide hydrolase regulates hydrolysis of vasoactive epoxyeicosatrienoic acids // *Circ. Res.* 2000, V. 87, № 11. – P. 992–998.
5. Spiecker, M., Liao, J. K. Vascular protective effects of cytochrome p450 epoxygenase-derived eicosanoids // *Arch. Biochem. Biophys.* 2005, V. 433, № 2. – P. 413–420.
6. Imig, J. D., Zhao, X., Capdevila, J. H., Morisseau, C., Hammock, B. D. Soluble epoxide hydrolase inhibition lowers arterial blood pressure in angiotensin II hypertension // *Hypertension.* 2002, V. 39, № 2 (Pt. 2). – P. 690–694.
7. Imig, J. D., Zhao, X., Zaharis, C. Z., Olearczyk, J. J., Pollock, D. M., Newman, J. W., Kim, I. H., Watanabe, T., Hammock, B. D. An orally active epoxide hydrolase inhibitor lowers blood pressure and provides renal protection in salt-sensitive hypertension // *Hypertension.* 2005, V. 46, № 4. – P. 975–981.
8. Frömel, T., Fleming, I. Whatever happened to the epoxyeicosatrienoic Acid-like endothelium-derived hyperpolarizing factor? The identification of novel classes of lipid mediators and their role in vascular homeostasis // *Antioxid. Redox Signal.* 2015, V. 22, № 14. – P. 1273–1292.
9. Rouzer, C. A., Marnett, L. J. Cyclooxygenases: structural and functional insights // *J. Lipid Res.* 2008, V. 50. – P. 29–34.
10. O'Banion, M. K. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology // *Crit. Rev. Neurobiol.* 1999, V. 13, № 1. – P. 45–82.
11. 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.
12. 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.
13. Ken, L., Hongjian, L. DMAP Catalyzed One-Pot Curtius Rearrangement Using 1,1-Dimethyl-2,2,2-trichloroethoxycarbonyl Azide // *Organic Letters.* 2023, V. 25, № 24. – P. 4534–4539.
14. Nencetti, S., Ciccone, L., Rossello, A., Nuti, E., Milanesi, C., Orlandini, E., Synthesis and cyclooxygenase inhibitory properties of new naphthalene-methylsulfonamido, naphthalene-methylsulfonyl and tetrahydronaphthalene-methylsulfonamido compounds // *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* 2015, V. 30, № 3. – P. 1–7.
15. Kolasa, T., Brooks, C. D., Rodrigues, K. E., Summers, J. B., Dellaria, J. F., Hulkower, K. I., Bouska, J., Bell, R. L., Carter, G. W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as scaffolds for the design of 5-lipoxygenase inhibitors // *J. Med. Chem.* 1997, V. 40, № 5. – P. 819–824.
16. Bošković, J., Dobričić, V., Mihajlović, M., Kotur-Stevuljević, J., Čudina, O. Synthesis, Evaluation of Enzyme Inhibition and Redox Properties of Potential Dual COX-2 and 5-LOX Inhibitors // *Pharmaceuticals.* 2023, V. 16, № 16. – P. 549.
17. Гладких, Б. П. Синтез и свойства 1,3-дизамещенных мочевины и их изостерических аналогов, содержащих полициклические фрагменты: X. 1-[1-(4-изобутилфенил)этил]-3-г мочевины / Б. П. Гладких, В. С. Дьяченко, В. В. Бурмистров, Г. М. Бутов // *ЖОрХ.* 2021, том 57, № 5. – С. 718–727.
18. 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.
19. 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.

REFERENCES

1. Spector, A. A., Fang, X., Snyder, G. D., Weintraub, N. L. Epoxyeicosatrienoic acids (EETs): Metabolism and biochemical function // *Prog. Lipid Res.* 2004, V. 43, № 1. – P. 55–90.
2. Fleming, I., Rueben, A., Popp, R., Fisslthaler, B., Schrodt, S., Sander, A., Haendeler, J., Falck, J.R., Morisseau, C., Hammock, B.D., Busse, R. Epoxyeicosatrienoic acids regulate Trp channel-dependent Ca²⁺ signaling and hyperpolarization in endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007, V. 27, № 12. P. 2612–2618.
3. Imig, J. D. Eicosanoids and renal damage in cardiometabolic syndrome // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008, V. 4, № 2. P. 165–174.
4. Yu, Z., Xu, F., Huse, L.M., Morisseau, C., Draper, A. J., Newman, J. W., Parker, C., Graham, L., Engler, M. M., Hammock, B. D., Zeldin, D. C., Kroetz, D. L. Soluble epoxide hydrolase regulates hydrolysis of vasoactive epoxyeicosatrienoic acids // *Circ. Res.* 2000, V. 87, № 11. – P. 992–998.
5. Spiecker, M., Liao, J. K. Vascular protective effects of cytochrome p450 epoxygenase-derived eicosanoids // *Arch. Biochem. Biophys.* 2005, V. 433, № 2. – P. 413–420.
6. Imig, J. D., Zhao, X., Capdevila, J. H., Morisseau, C., Hammock, B. D. Soluble epoxide hydrolase inhibition lowers arterial blood pressure in angiotensin II hypertension // *Hypertension.* 2002, V. 39, № 2 (Pt. 2). – P. 690–694.
7. Imig, J. D., Zhao, X., Zaharis, C. Z., Olearczyk, J. J., Pollock, D. M., Newman, J. W., Kim, I. H., Watanabe, T., Hammock, B. D. An orally active epoxide hydrolase inhibitor lowers blood pressure and provides renal protection in salt-sensitive hypertension // *Hypertension.* 2005, V. 46, № 4. – P. 975–981.
8. Frömel, T., Fleming, I. Whatever happened to the epoxyeicosatrienoic Acid-like endothelium-derived hyperpolarizing factor? The identification of novel classes of lipid mediators and their role in vascular homeostasis // *Antioxid. Redox Signal.* 2015, V. 22, № 14. – P. 1273–1292.

9. Rouzer, C. A., Marnett, L. J. Cyclooxygenases: structural and functional insights // *J. Lipid Res.* 2008, V. 50. – P. 29–34.
10. O'Banion, M. K. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology // *Crit. Rev. Neurobiol.* 1999, V. 13, № 1. – P. 45–82.
11. 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.
12. 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.
13. Ken, L., Hongjian, L. DMAP Catalyzed One-Pot Curtius Rearrangement Using 1,1-Dimethyl-2,2,2-trichloroethoxycarbonyl Azide // *Organic Letters.* 2023, V. 25, № 24. – P. 4534–4539.
14. Nencetti, S., Ciccone, L., Rossello, A., Nuti, E., Milanesi, C., Orlandini, E., Synthesis and cyclooxygenase inhibitory properties of new naphthalene-methylsulfonamido, naphthalene-methylsulfonyl and tetrahydronaphthalen-methylsulfonamido compounds // *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* 2015, V. 30, № 3. – P. 1–7.
15. Kolasa, T., Brooks, C. D., Rodriques, K. E., Summers, J. B., Dellaria, J. F., Hulkower, K. I., Bouska, J., Bell, R. L., Carter, G. W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as scaffolds for the design of 5-lipoxygenase inhibitors // *J. Med. Chem.* 1997, V. 40, № 5. – P. 819–824.
16. Bošković, J., Dobričić, V., Mihajlović, M., Kotur-Stevuljević, J., Čudina, O. Synthesis, Evaluation of Enzyme Inhibition and Redox Properties of Potential Dual COX-2 and 5-LOX Inhibitors // *Pharmaceuticals.* 2023, V. 16, № 16. – P. 549.
17. Gladkikh, B. P., D'yachenko, V. S., Burmistrov, V. V., Butov, G. M. Synthesis and Properties of 1,3-Disubstituted Ureas and Their Isosteric Analogs Containing Polycyclic Fragments: X. 1-[1-(4-Isobutylphenyl)ethyl]-3-R-ureas // *Russ. J. Org. Chem.* 2021, V. 57, № 5. – P. 784–792.
18. 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.
19. 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.

V. S. Dyachenko^{1, 2}, B. P. Gladkikh², E. S. Ilyina¹, G. M. Butov^{1, 2}

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF ADAMANTANYL-CONTAINING 1,3-DISUBSTITUTED UREAS BASED ON ROPIONIC ACID DERIVATIVES – POTENTIAL MULTI-TARGET INHIBITORS OF sEH AND COX-2

¹ Volzhsky Polytechnical Institute (branch) Volgograd State Technical University

² Volgograd State Technical University

Abstract: Known NSAIDs from the group of propionic acid derivatives (naproxen, ketoprofen and flurbiprofen) were converted by reaction with diphenylphosphoryl azide into the corresponding isocyanates with yields of 85–89%. By reacting the resulting isocyanates with (adamantan-1-yl)methylamine, adamantyl-containing ureas were synthesized in yields of 81–90 %. The resulting ureas are potential multi-target inhibitors of soluble epoxide hydrolase (sEH) and cyclooxygenase (COX).

Keywords: propionic acid derivatives, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen, urea, isocyanates.