

УДК 547-327

DOI: 10.35211/1990-5297-2024-12-295-21-27

*А. К. Брель, С. В. Лисина, К. М. Етерскова, Ю. Н. Будаева***СИНТЕЗ N-АЦИЛИРОВАННЫХ МОЧЕВИН И ТИОМОЧЕВИН
НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИ- И МЕТОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ
КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ****Волгоградский государственный медицинский университет**

E-mail: svlisina@gmail.com

Осуществлен синтез N-ацилированных мочевины и тиомочевины на основе гидрокси- и метоксибензойных кислот по реакции Шоттена – Баумана в две стадии без выделения промежуточного ацилхлорида (однореакторный многокомпонентный синтез) в оптимальных условиях. Структура полученных соединений подтверждена данными ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. Оценен спектр биологической активности соединений с использованием программы PASS (Predictor of Activity Spectra for Substance). С помощью онлайн платформы ChemAxon проведен теоретический расчет величин-дескрипторов, таких как гидрофильно-липофильный баланс (LogP, LogD), рKa, мультипараметр CNS MPO, активность в отношении гена hERG. Установлено, что большинство синтезированных веществ являются гидрофильными, безопасными, то есть они не будут иметь негативного действия на сердечную деятельность и, с большой вероятностью, могут стать пролекарствами для лечения заболеваний ЦНС. Результаты исследований с использованием PASS Online свидетельствуют о том, что синтезированные новые N-ацилмочевины и N-ацилтиомочевины на основе гидрокси- и метоксибензойных кислот сочетают в себе различные виды потенциальной биологической активности и могут оказаться интересными перспективными структурами для проведения экспериментального скрининга рассматриваемых видов биологической активности.

Ключевые слова: гидроксибензойные кислоты, метоксибензойные кислоты, мочевины, тиомочевины, биологическая активность, N-ацилирование, PASS, ChemAxon, амиды

Введение

Амиды и эфиры гидрокси- и метоксибензойных кислот обладают широким спектром биологической активности. В частности, известно, что в зависимости от строения заместителей, сложные эфиры гидроксибензойных кислот способны проявлять жаропонижающую, анальгетическую, противовоспалительную активности, N-гидроксибензоил производные – кардиопротекторную, ноотропную, церебропротекторную.

Целью данной работы является синтез ряда N-ацилмочевины и N-ацилтиомочевины на основе 2-, 3-, 4-гидрокси- и метоксибензойных кислот для последующего изучения их биологической активности и поиска новых перспективных лекарственных препаратов. К настоящему времени авторами накоплен большой опыт получения производных гидроксибензойных кислот различного строения, подобраны оптимальные условия их синтеза и установлены основные структурные особенности, влияющие на физиологическую активность.

Настоящая работа является продолжением и развитием исследований по синтезу малотоксичных биологически активных веществ в ряду производных гидрокси- и метоксибензойных

кислот и посвящена разработке доступных методов синтеза таких соединений, выявлению взаимосвязи между структурой и биологической активностью веществ, обладающих выраженными терапевтическими свойствами. Многие органические соединения потенциально обладают фармакологическим действием. Для прогнозирования спектра потенциальной биологической активности полученных соединений использовался программный пакет PASS Online. С помощью онлайн-платформы ChemAxon был проведен теоретический расчет гидрофильно-липофильного баланса (LogP и LogD) и других важных параметров, что позволило определить наиболее перспективные образцы для последующих биологических исследований.

В представленной работе целевые продукты – N-ацилмочевины и N-ацилтиомочевины на основе гидрокси- и метоксибензойных кислот – были синтезированы проведением последовательных реакций без выделения промежуточных продуктов. Так, процесс получения хлорангидридов кислот осуществляли в диэтиловом эфире при температуре кипения растворителя при молярном соотношении реагентов гидроксибензойная кислота:оксалилхлорид:диметилформамид, равном 1:1.5:0.07.

Затем полученный хлорангидрид смешивали при охлаждении до 5 °С с мочевиной или тиомочевиной, растворенной в 30 % растворе гидроксида натрия, поддерживая pH 8–9 (по реакции Шоттена – Баумана). Затем реакционную смесь подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH=4.

Экспериментальная часть

В качестве исходных реагентов использовали реагенты и растворители импортного и отечественного (АО «Вектон», АО «ЭКОС-1», Россия, «BLDpharm» Китай, Sigma-Aldrich Co., Германия) производства, с чистотой не менее 98.5 масс. %.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker AM-600» (Bruker Corporation, США) с рабочими частотами 600.13 и 150.90 МГц, соответственно; растворитель – DMSO-d_6 . Химические сдвиги приведены по шкале δ (м. д.) относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Sorbfil (ИМИД, Россия). Элюенты: диэтиловый эфир, этилацетат, ацетон и бутанол. Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе Stuart SMP-30 скорость нагрева 3.5 °С в мин. Расчет физико-химических параметров реагирующих веществ и продуктов реакции осуществлен с помощью онлайн-сервиса ChemAxon, расчетный скрининг спектра биологической активности ацилмочевин и ацилтиомочевин выполнен с использованием программного пакета PASS (Predictor of Activity Spectra for Substance).

Для получения хлорангидридов гидроксibenзойных кислот и их метилированных производных применен ранее описанный и запатентованный способ [1].

(4-гидроксифенил)-N-карбамоилформамид (I)

На первой стадии синтеза получали хлорангидрид 4-гидроксibenзойной кислоты. Для этого к 3.00 г кислоты (21.70 ммоль) добавляли 2.80 мл оксалилхлорида (32.60 ммоль) и 0.12 мл диметилформамида (1.52 ммоль). Соблюдалось молярное соотношение реагентов гидроксibenзойная кислота:оксалилхлорид:диметилформамид 1:1.5:0.07. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в диэтиловом эфире при температуре кипения растворителя в течение двух часов. По окончании реакции растворитель и избыток оксалилхлорида отгоняли.

На второй стадии синтеза полученный хлорангидрид (21.70 ммоль) смешивали при охлаждении до 5 °С с мочевиной (43.40 ммоль), взятой в двойном избытке по отношению к хлорангидриду, растворенной в 30 % растворе гидроксида натрия для поддержания pH 8–9 (реакция Шоттена – Баумана). Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение часа. Затем подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH=4. Осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из воды. Выход составил 68 %. Тпл 184 °С. $R_f = 0.33$, элюент: этилацетат, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д.: 115.64 (2C, s), 130.83 (2C, s), 132.31 (1C, s), 154.27 (1C, s), 162.86 (1C, s), 166.63 (1C, s). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д.: 6.84 (1H), 7.37 (1H), 7.37 (1H), 6.84 (1H), 10.20 (1H), 7.57 (1H), 8.25 (1H).

2-метилоксибензоиламино-N-3-гидроксibenзоилформамид (II)

На первой стадии получали хлорангидрид 2-метоксибензойной кислоты. Для этого к 3.00 г кислоты (19.72 ммоль) добавляли 2.54 мл оксалилхлорида (29.58 ммоль) и 0.11 мл диметилформамида (1.38 ммоль). Соблюдалось молярное соотношение реагентов гидроксibenзойная кислота:оксалилхлорид:диметилформамид 1:1.5:0.07. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в диэтиловом эфире при температуре кипения растворителя в течение двух часов. По окончании реакции растворитель и избыток оксалилхлорида отгоняли.

На второй стадии синтеза полученный хлорангидрид (19.72 ммоль) смешивали при охлаждении до 5 °С с мочевиной (39.44 ммоль), взятой в двойном избытке по отношению к хлорангидриду, растворенной в 30 % растворе гидроксида натрия для поддержания pH 8–9 (реакция Шоттена – Баумана). Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение часа. Затем подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH=4. Осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из воды. После получения монозамещенной мочевины, из нее получали дизамещенную, прибавляя полученный продукт к хлорангидриду 3-гидроксibenзойной кислоты, полученному той же методикой, что и хлорангидрид на 1 стадии получения соединения I. Осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из воды. Выход составил 68 %. Тпл 105–108 °С. $R_f=0.602$, элюент: этилацетат, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д.: 55.63

(1C, s), 112.33 (1C, s), 115.84 (1C, s), 115.88 (1C, s), 121.25 (1C, s), 129.43–129.45 (2C, 129.43 (s), 129.45 (s)), 129.47 (1C, s), 129.45 (1C, s), 130.59 (1C, s), 131.98 (1C, s), 132.95 (1C, s), 157.43 (1C, s), 158.00 (1C, s), 167.30 (1C, s), 167.34 (1C, s). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.95 (1H), 7.46 (1H), 7.37 (8H), 6.95 (1H), 9.92 (1H), 9.92 (1H), 7.28 (4H), 7.80 (1H), 6.95 (1H), 6.96 (1H), 3.79 (3H), 7.26 (4H).

2-метилоксибензоиламино-N-2-гидроксибензоилформамид (III)

Получен аналогично соединению II из 19.74 ммоль хлорангидрида 2-метоксибензойной кислоты и 39.48 ммоль монозамещенной N-ацил-мочевины на основе 2-гидроксибензойной кислоты. Выход составил 70 %. Тпл 110–114 °C. $R_f = 0.654$, элюент: этилацетат, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 55.61 (1C, s), 112.33 (1C, s), 113.23 (1C, s), 116.96 (1C, s), 121.30 (1C, s), 121.28–121.32 (4C, 121.28 (s), 121.28 (s), 121.32 (s), 121.32 (s)), 130.20–130.24 (2C, 130.20 (s), 130.24 (s)), 135.34 (1C, s), 158.04 (1C, s), 161.18 (1C, s), 167.27–167.31 (2C, 167.27 (s), 167.31 (s)). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.89 (2H), 7.47 (3H), 7.44 (3H), 6.92 (2H), 11.94 (1H), 11.94 (1H), 6.92 (2H), 7.79 (2H), 7.45 (3H), 7.07 (1H), 3.80 (3H), 11.94 (1H).

(2,4-Дигидроксифенил)-N-карбамоилформамид (IV)

Получен аналогично соединению I из 19.47 ммоль 2,4-дигидроксибензойной кислоты и 38.94 ммоль мочевины. Выход составил 72 %. Тпл 168 °C. $R_f = 0.86$, элюент: этилацетат, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 102.29 (1C, s), 104.25 (1C, s), 107.98 (1C, s), 131.81 (1C, s), 160.83 (1C, s), 163.33 (1C, s), 164.11 (1C, s), 171.89 (1C, s). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.32 (1H), 7.62 (1H), 6.31 (1H), 11.41 (1H), 10.43 (1H), 7.60 (1H), 8.67 (1H).

(4-Гидроксифенил)-N-аминотиоксометилформамид (V)

Получен аналогично соединению I из 21.70 ммоль 4-гидроксибензойной кислоты и 43.40 ммоль тиомочевины. Выход составил 76 %. Тпл 141 °C. $R_f = 0.800$, элюент: диэтиловый эфир, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: ^{13}C NMR: δ 115.09 (2C, s), 130.83 (2C, s), 132.39 (1C, s), 155.34 (1C, s), 166.63 (1C, s), 167.14 (1C, s). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.84 (1H), 6.95 (1H), 7.37 (1H), 7.37 (2H), 8.25 (2H), 10.20 (1H), 10.56 (1H).

Бис-[(2-гидроксифенил)карбониламино]-метантион (VI)

Получен аналогично соединению II из 21.70 ммоль хлорангидрида 2-гидроксибензойной ки-

слоты и 43.40 ммоль монозамещенной N-ацил-тиомочевины на основе 2-гидроксибензойной кислоты. Выход составил 68 %. Тпл 141 °C. $R_f = 0.743$, элюент: диэтиловый эфир, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 115.09 (2C, s), 115.64 (2C, s), 122.14–122.66 (4C, 122.14 (s), 122.66 (s)), 130.83 (2C, s), 162.86 (2C, s), 166.63 (2C, s), 167.14 (1C, s). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.94 (2H), 7.43 (2H), 7.45 (2H), 7.76 (2H), 7.77 (2H), 11.34 (2H), 11.48 (2H), 12.07 (2H).

(2-Гидроксифенил)-N-(аминотиоксометил)-метанамид (VII)

Получен аналогично соединению I из 21.70 ммоль 2-гидроксибензойной кислоты и 43.40 ммоль тиомочевины. Выход составил 74 %. Тпл 139–142 °C. $R_f = 0.420$, элюент: диэтиловый эфир, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 112.9 (1C, s), 117.00 (1C, s), 130.21–135.49 (2C, 130.21 (s), 130.21 (s)), 135.49 (1C, s), 161.15 (1C, s), 171.91 (1C, s), 183.97 (1C, s). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.93 (1H), 7.79 (1H), 7.43 (1H), 7.00 (1H), 11.54 (1H), 11.35 (1H), 9.83 (1H).

(2-Метоксифенил)-N-аминотиоксометилформамид (VIII)

Получен аналогично соединению I из 19.74 ммоль 2-метоксибензойной кислоты и 39.48 ммоль тиомочевины. Выход 68 %. Тпл 86–88 °C. $R_f = 0.530$, элюент: диэтиловый эфир, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 55.63 (1C, s), 112.34 (1C, s), 121.28 (1C, s), 130.61–131.17 (2C, 130.61 (s), 131.17 (s)), 132.95 (1C, s), 158.04 (1C, s), 167.31 (1C, s), 181.00 (1C, s). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.98 (5H), 7.47 (5H), 7.46 (5H), 6.97 (5H), 12.54 (5H), 10.88 (5H), 4.01 (1H).

[(3-Гидроксифенил)карбониламино][(4-гидроксифенил)карбониламино]метантион (IX)

Получен аналогично соединению II из 21.70 ммоль хлорангидрида 3-гидроксибензойной кислоты и 43.40 ммоль монозамещенной N-ацил-тиомочевины на основе 4-гидроксибензойной кислоты. Выход составил 72 %. Тпл 171–173 °C. $R_f = 0.500$, элюент: этилацетат, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 115.11 (1C, s), 115.80 (2C, s), 119.98 (1C, s), 129.51 (1C, s), 129.51 (1C, s), 131.50 (2C, s), 131.50 (1C, s), 132.01 (1C, s), 157.32 (1C, s), 161.56 (1C, s), 167.21–167.21 (2C, 167.21 (s), 167.21 (s)), 167.36 (1C, s). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.83 (3H), 6.84 (3H), 7.00 (2H), 7.26 (2H), 7.36 (4H), 7.37 (4H), 7.80 (3H), 7.93 (3H), 10.02 (3H).

[(4-Метилоксифенил)карбониламино]-N-[(3-гидроксифенил)карбонил]метанамид (X)

Получен аналогично соединению II из 19.74 ммоль хлорангидрида 4-метоксибензойной кислоты и 39.48 ммоль монозамещенной N-ацил-мочевины на основе 3-гидроксибензойной кислоты. Выход составил 64 %. Тпл 175–176 °C. $R_f = 0.488$, элюент: этилацетат, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д.: 55.30 (1C, s), 113.7–115.81 (3C, 113.7 (s), 115.81 (s)), 119.96 (1C, s), 122.96 (1C, s), 129.48 (1C, s), 131.29 (2C, s), 131.29 (1C, s), 131.29 (1C, s), 162.79 (1C, s), 162.79 (1C, s), 166.98 (1C, s), 166.98–166.98 (2C, 166.98 (s), 166.98 (s)). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 3.86 (2H), 6.98 (2H), 7.27 (2H), 7.38 (2H), 7.89 (2H), 12.60 (2H).

(3-Метоксифенил)-N-карбамоилформамид (XI)

Получен аналогично соединению I 19.74 ммоль 3-метоксибензойной кислоты и 39.48 ммоль мочевины. Выход составил 68 %. Тпл 85–87 °C. $R_f = 0.530$, элюент: диэтиловый эфир, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д.: 55.13 (1C, s), 113.92 (1C, s), 118.75 (1C, s), 121.51 (1C, s), 129.58 (1C, s), 132.18 (1C, s), 159.19 (1C, s), 159.19 (1C, s), 167.11 (1C, s). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 3.76 (2H), 7.09 (2H), 7.27 (2H), 7.37 (2H), 7.54 (2H), 7.84 (2H), 10.32 (2H).

(2-Гидроксифенил)-N-карбамоилформамид (XII)

Получен аналогично соединению I из 21.70 ммоль 2-гидроксибензойной кислоты и 43.40 ммоль мочевины. Выход 76 %. Тпл 139–144 °C. $R_f = 0.645$, элюент: диэтиловый эфир, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д.: 115.09 (1C, s), 115.64 (1C, s), 128.22–128.56 (2C, 128.22 (s), 128.56 (s)), 130.83 (1C, s), 154.27 (1C, s), 162.86 (1C, s), 166.63 (1C, s). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 6.95 (1H), 7.80 (2H), 7.37 (2H), 6.84 (1H), 10.20 (1H), 7.57 (2H), 10.56 (1H).

2-Гидроксибензоиламино-N-2-гидроксибензоилформамид (XIII)

Получен аналогично соединению II из 19.74 ммоль хлорангидрида 2-метоксибензойной кислоты и 39.48 ммоль монозамещенной N-ацилмочевины на основе 2-гидроксибензойной кислоты. Выход составил 64 %. Тпл 150 °C. $R_f = 0.528$, элюент: этилацетат, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д.: 114.16 (2C, s), 117.67 (2C, s), 127.80–127.80 (4C, 127.80 (s), 127.80 (s)), 133.90 (2C, s), 149.48 (1C, s), 159.75 (2C, s), 172.87 (2C, s). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 6.95 (2H), 7.37 (2H), 7.80 (2H), 10.20 (2H), 12.94 (2H).

3-Гидроксибензоиламино-N-3-гидроксибензоилформамид (XIV)

Получен аналогично соединению II из 19.74 ммоль хлорангидрида 3-метоксибензойной кислоты и 39.48 ммоль монозамещенной N-ацилмочевины на основе 3-гидроксибензойной кислоты. Выход составил 68 %. Тпл 173 °C. $R_f = 0.838$, элюент: бутанол, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д.: 115.20 (2C, s), 119.25 (2C, s), 127.50 (2C, s), 130.40 (2C, s), 135.41 (2C, s), 135.41 (1C, s), 158.35 (2C, s), 166.19 (2C, s). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 7.08 (2H), 7.84 (2H), 6.93 (2H), 7.41 (2H), 11.44 (2H), 7.29 (2H).

(3-Гидроксифенил)-N-карбамоилформамид (XV)

Получен аналогично соединению I из 21.70 ммоль 3-гидроксибензойной кислоты и 43.40 ммоль мочевины. Выход 72 %. Тпл 88–89 °C. $R_f = 0.869$, элюент: бутанол, проявление УФ. Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д.: 115.09 (1C, s), 115.64 (1C, s), 128.22 (1C, s), 130.83 (1C, s), 132.31 (1C, s), 154.27 (1C, s), 155.34 (1C, s), 166.63 (1C, s). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 7.37 (1H), 7.80 (1H), 6.95 (1H), 6.84 (1H), 10.56 (2H), 7.57 (1H).

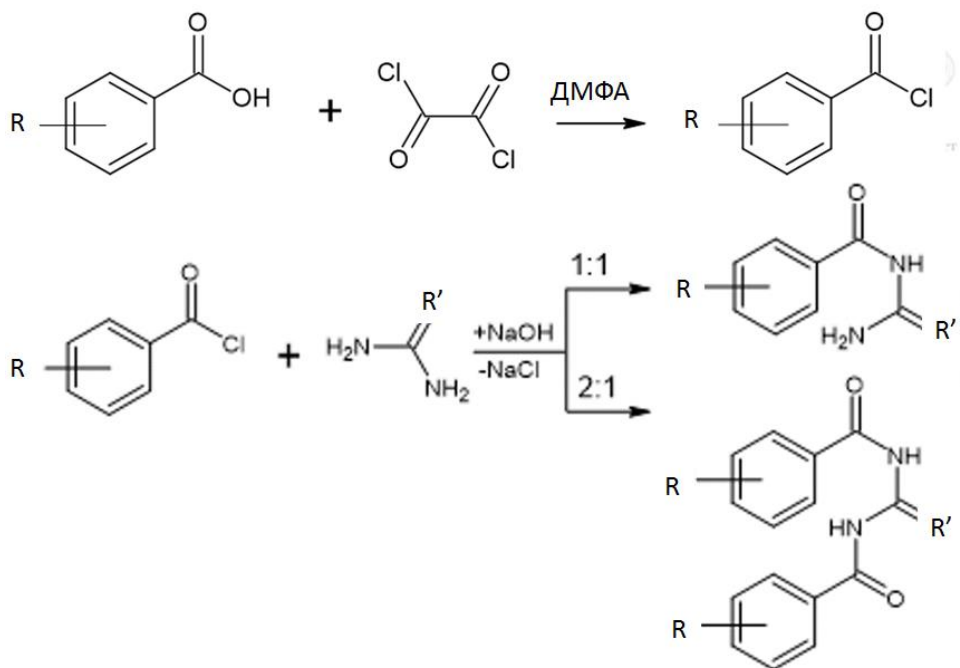
Моно- и дизамещенные продукты были синтезированы проведением последовательных реакций без выделения промежуточных продуктов. Для получения монозамещенной мочевины или тиомочевины на второй стадии соблюдалось соотношение хлорангидрид:мочевина (или тиомочевина) 1:1. Для получения дизамещенной мочевины или тиомочевины соблюдалось соотношение хлорангидрид:мочевина (или тиомочевина) 2:1. По методике мочевины (или тиомочевины) берется в двойном избытке по отношению к хлорангидриду гидроксибензойной кислоты. Это обусловлено тем, что, согласно литературным данным, ацилирование первичных и вторичных аминов, мочевины и тиомочевины хлорангидридами кислот можно проводить аналогично ацилированию аммиака, при этом одна молекула амина (или соединения, содержащего аминогруппу) расходуется на связывание выделяющегося хлористого водорода. В этом случае в зависимости от растворимости аминов реакцию можно вести как в водной, так и в безводной среде – в диэтиловом эфире, бензоле, хлороформе. Для ацилирования мочевины (тиомочевины) труд-

ногидролизуемыми хлорангидридами ароматических кислот обычно используют метод Шоттена – Баумана – реакцию амина (мочевины, тиомочевины) с хлорангидридом карбоновой кислоты в присутствии водной щелочи при комнатной температуре. Для связывания образующегося по реакции Шоттена – Баумана хлороводорода используют 30 % раствор гидроксида натрия. Так как реакция экзотермическая, она проводилась при охлаждении до 5 °С.

Согласно литературным данным, реакция ацилирования мочевины (и тиомочевины) хлорангидридами гидроксибензойных кислот протекает по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения (S_N2).

Результаты и обсуждение

Синтез целевых гидроксибензоил производных мочевины и тиомочевины осуществляли согласно нижеприведенной схеме:



R: 2-OH; 3-OH; 4-OH; 2-OCH₃; 3-OCH₃; R': O, S.

На первой стадии получали хлорангидрид гидрокси- или метоксибензойной кислоты. На второй стадии хлорангидрид взаимодействует с аминогруппой мочевины или тиомочевины по реакции Шоттена – Баумана.

Выделение гидроксибензоил производных мочевины и тиомочевины из щелочной реакционной смеси в случае гидроксибензойных кислот осуществлялось подкислением до pH=4, а в случае метоксипроизводных – установлением нейтральной pH.

Продукты с фрагментами мочевины представляют собой белые или бежевые кристаллические вещества, с фрагментами тиомочевины – светло-желтые кристаллические вещества, нерастворимые в воде при комнатной температуре, но растворимые в кипящей воде, этилацетате, диэтиловом эфире, ацетоне, хлороформе. Выход продуктов составил 68–76 %.

С помощью ресурса ChemAxon были рассчитаны параметры Log P, Log D, Log S, ГЛБ,

hERG, CNS MPO. В программном пакете PASS была предсказана потенциальная биологическая активность полученных соединений.

Сравнив свойства XII и XIV, можно заключить, что перенос одной OH-группы из орто-положения в мета-положение приводит к возрастанию CNS MPO с 4.92 до 5.00, следовательно, к возможному росту проницаемости вещества через ГЭБ. Установлено, что метоксигруппа повышает проницаемость и растворимость соединений (Log P). Монозамещенная ацилмочевина на основе 4-гидроксибензойной кислоты имеет потенциальную активность Ра 0.860 для лечения фобических расстройств. И эта активность падает по мере приближения OH-группы к амидной связи. Активность Ра 0.711 как противотуберкулезного средства проявляет ацилтиомочевина на основе 4-гидроксибензойной кислоты. Активность Ра 0.735 против себореи проявляет монозамещенная ацилмочевина на основе 4-гидроксибензойной

кислоты. Приведенные значения $P_a > 0.7$, значит, что шансы обнаружить активность в эксперименте довольно высоки [5]. Известны патенты на лекарственные препараты с фрагментом тиомочевины, проявляющие противоязвенную активность, используются против *Helicobacter pylori* [6] и проявляют бактериостатическую активность [7].

С точки зрения параметра hERG (4.30–4.76), синтезированные соединения являются безопасными и не будут иметь негативного действия на сердечную деятельность.

Установлено, что из всех полученных соединений максимальное значение критерия CNS у монозамещенной тиомочевины на основе 4-гидроксibenзойной кислоты CNS 5.25. Лучшей проницаемостью в центральную нервную систему CNS обладают монозамещенные тиомочевины на основе гидроксibenзойных кислот. Следовательно, эти соединения с большей вероятностью могут стать пролекарствами для лечения заболеваний ЦНС.

Заключение

С помощью реакции Шоттена – Баумана были синтезированы N-ацилмочевины и N-ацилтиомочевины на основе гидроксibenзойных кислот. Согласно расчетам, синтезированные соединения сочетают в себе различные виды активностей и могут оказаться интересными перспективными структурами для проведения экспериментального скрининга рассматриваемых видов биологической активности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пат. 2601309 РФ, МПК 7 C 07 C 51/58, 65/03, 65/10 Улучшенный способ получения хлорангидридов гидроксibenзойных кислот / А. К. Брель, С. В. Лисина, С. С. Попов. – 2016.
2. Брель, А. К. О-Аминоацил производные гидроксibenзойных кислот и оценка их биологической активности / А. К. Брель, С. В. Лисина, П. В. Сидоренко, Л. Ниязов // Известия ВолгГТУ : научный журнал № 5(276) / ВолгГТУ. – Волгоград, 2023. – С. 48–55.
3. Брель, А. К. N-салицилоиламиды и их соли: синтез, биологическая активность и токсичность / А. К. Брель, С. В. Лисина, Ю. Н. Будаева // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2024, Т. 67, № 3. – С. 103–110. DOI: 10.6060/ivkkt.20246703.6915.
4. Брель, А. К. Синтез N-гидроксibenзоил производных 5-метилизоксазол-3-амина как потенциальных лекарственных препаратов. Часть 1 / А. К. Брель, С. В. Лисина, С. И. Дьячков, Ю. Н. Будаева // Известия ВолгГТУ : научный журнал № 5 (288) / ВолгГТУ. – Волгоград, 2024. – С. 37–45.
5. Filimonov, D. A. Computer prediction of the spectra of biological activity of chemical compounds: possibilities and limitations / D. A. Filimonov, D. S. Druzhilovsky, A. A. Lagunin, T. A. Glorizova, A.V. Rudik, A.V. Dmitriev, P. V. Pogodin, V. V. Poroikov // Biomedical Chemistry: Research and Methods. – 2018. – 1(1). – e00004. DOI: 10.18097/bmcrn00004.
6. Пат. 2056416 Япония, МПК A61K 31/335 (2006.01), A61K 31/357(2006.01). Производные тиомочевины, фармацевтическая композиция и способ лечения : № 5052910/04 : заявл. 04.09.1992 : опубл. 20.03.1996 / Кейити Н., Масаси И., Синго К. ; заявитель Терумо К. К. – 10 с. : ил.
7. Пат. 1635510 Российская Федерация, МПК C07F 7/10 (2006.01), A61K 31/695 (2006.01). N-(3-триэтилсилилпропил)-N'-(2-винилоксиэтил)тиомочевина, обладающая бактериостатической активностью : № 4714088 : заявл. 03.07.1989 : опубл. 27.02.1996 / Никифорова Т. И., Недоля Н. А., Пестунович А. Е. ; заявитель Никифорова Т. И. – 4 с. : ил.

REFERENCES

1. Pat. 2601309 RF, IPC 7 From 07 to 51/58, 65/03, 65/10 Improved method for the production of hydroxybenzoic acid chlorangidrides / A. K. Brel, S. V. Lisina, S. S. Popov. – 2016.
2. Brel', A.K., Lisina, S.V., Sidorenko, P.V., Nijazov, L.N. o-Aminoacil proizvodnye gidroksibenzojnyh kislot i ocenka ih biologicheskoy aktivnosti // Izvestija Volgogradskogo gosudarstvennogo tehničeskogo universiteta. 2023, № 5(276). - S. 48-55.
3. Brel, A. K., Lisina, S. V., Budaeva, Yu. N. N-salicylamides and their salts: synthesis, biological activity and toxicity // Izv. vuzov. Chemistry and chemical technology. 2024, vol. 67, No. 3. – pp. 103-110. DOI: 10.6060/ivkkt.20246703.6915.
4. Brel', A. K., Lisina, S. V., D'jachkov, S. I., Budaeva, Ju. N. Sintez N-gidroksibenzoil proizvodnyh 5-metilizoksazol-3-amina kak potencial'nyh lekarstvennyh preparatov. Chast' 1 // Izvestija VolgGTU : nauchnyj zhurnal № 5 (288) / VolgGTU. – Volgograd, 2024. – S. 37-45.
5. Filimonov, D. A. Computer prediction of the spectra of biological activity of chemical compounds: possibilities and limitations / D. A. Filimonov, D. S. Druzhilovsky, A. A. Lagunin, T. A. Glorizova, A.V. Rudik, A.V. Dmitriev, P. V. Pogodin, V. V. Poroikov // Biomedical Chemistry: Research and Methods. – 2018. – 1(1). – e00004. DOI: 10.18097/bmcrn00004.
6. Pat. 2056416 Japan, IPC A61K 31/335 (2006.01), A61K 31/357(2006.01). Thiourea derivatives, pharmaceutical composition and treatment method : No. 5052910/04 : application 04.09.1992 : publ. 03/20/1996 / Keiichi N., Masashi I., Shingo K. ; applicant Terumo K. K. – 10 p. : ill.
7. Pat. 1635510 Russian Federation, IPC C07F 7/10 (2006.01), A61K 31/695 (2006.01). N-(3-triethylsilylpropyl)-N'-(2-vinyloxyethyl)thiourea with bacteriostatic activity : No. 4714088 : application 03.07.1989 : publ. 27.02.1996 / Niki-forova T. I., Nedolya N. A., Pestunovich A. E. ; applicant Niki-forova T. I. – 4 p. : ill.

A. K. Brel, S. V. Lisina, K. M. Eterskova, J. N. Budaeva

**SYNTHESIS OF N-ACYLATED UREA AND THIOUREA BASED ON HYDROXY
AND METHOXYBENZOIC ACIDS AS POTENTIAL DRUGS**

Volgograd State Medical University

Abstract. N-acylated ureas and thioureas based on hydroxy- and methoxybenzoic acids were synthesized using the Schotten–Baumann reaction in two stages without isolating the intermediate acyl chloride (one-pot multicomponent synthesis) under optimal conditions. The structure of the obtained compounds was confirmed by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. The spectrum of biological activity of the compounds was estimated using the PASS (Predictor of Activity Spectra for Substance) program. Using the ChemAxon online platform, theoretical calculations of descriptor values such as hydrophilic-lipophilic balance (LogP, LogD), pKa, CNS MPO multiparameter, and activity against the hERG gene were performed. It was found that most of the synthesized substances are hydrophilic and safe, i.e. they will not have a negative effect on cardiac activity and are likely to become prodrugs for the treatment of CNS diseases. The results of studies using PASS Online indicate that the synthesized new N-acyl ureas and N-acyl thioureas based on hydroxy- and methoxybenzoic acids combine various types of potential biological activity and may prove to be interesting promising structures for conducting experimental screening of the considered types of biological activity

Keywords: hydroxybenzoic acids, methoxybenzoic acids, urea, thiourea, biological activity, N-acylation, PASS, ChemAxon, amides