

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И СПЕКТРОСКОПИЯ

УДК: 547.79

**ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ
1,2,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫЙ ЦИКЛ
3. 3-(1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-5-ИЛ)-ПИРИДИН-2(1H)-ОНЫ –
СИНТЕЗ И ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ**

© 2008 Ю. В. Харченко, А. С. Детистов, В. Д. Орлов

Разработан новый метод получения 3-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1*H*)-онов, основанный на гетероциклизации 3-арил-5-цианометил-1,2,4-оксадиазолов с ацетилацетоном в метаноле в присутствии каталитических количеств пиперидина. Реакция алкилирования полученных соединений происходит региоселективно по атому азота пиридин-2(1*H*)-онового цикла в среде диметилформамида с 1,8-диазо-бицикло[5,4,0]ундек-7-еном (ДБУ, DBU) в качестве катализатора. Строение целевых соединений подтверждено комплексом спектральных методов: сняты спектры ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, и отредактированный с помощью импульсной последовательности DEPT спектр ЯМР ¹³C, приведены частоты валентных колебаний C=O группы пиридин-2(1*H*)-онового цикла в ИК-спектрах. Представлены результаты компьютерного прогноза спектра биологической активности для соединений данного класса.

Соединения с 1,2,4-оксадиазольным (изоксадиазольным) циклом широко используется в медицинской химии [1-3] в качестве биоизостеров эфиров и амидов карбоновых кислот [4, 5]. Это делает актуальным вопрос о синтезе новых гетероциклических систем 1,2,4-оксадиазольного ряда. Особый интерес в этом отношении представляет синтез молекул, которые помимо изоксадиазольного цикла включают в себя другой гетероциклический фрагмент, так как сочетание различных фармакофоров в структуре должно приводить к расширению спектра биологической активности целевых соединений.

В качестве объектов исследования нами выбраны соединения, в молекулах которых сочетаются 1,2,4-оксадиазольный и пиридин-2(1*H*)-оновый циклы.

В литературе имеются сообщения о синтезе гетероциклических систем с искомыми фрагментами [6, 7]. В работе [6] описываются синтезы различных 3-гетерил-пиридин-2(1*H*)-онов, в качестве соединений с высокой аффинностью по отношению бензодиазепиновому связующему сайту человеческих GABA_A рецепторов ионных каналов: 3-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1*H*)-оны, синтезированные трёхкомпонентной конденсацией замещённых пиридин-2(1*H*)-он-3-карбоновых кислот, карбонилдиимидазола и амидоксимов (*N*'-гидрокси-карбоксимидамидов) (схема 1),

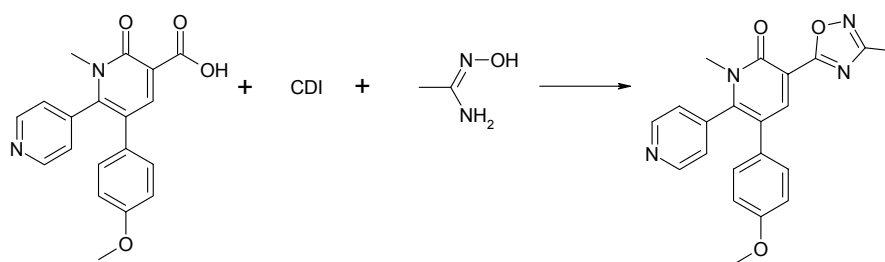


Схема 1

а также изомерные 3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-пиридин-2(1*H*)-оны, полученные реакцией *N*'-гидрокси-пиридин-2(1*H*)-он-3-карбоксимидамидов с эфирами карбоновых кислот в присутствии гидрида натрия в качестве катализатора (схема 2).

В работе [7] описаны 5-(5-{4*H*-[[1,2,4]триазол-3-ил]-бицикло[2.2.2]окт-1-ил}-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-пиридин-2(1*H*)-оны в качестве селективных ингибиторов 11β-гидроксистероид дегидрогеназы типа 1, однако данный вид активности характерен для широкого класса бицикло[2.2.2]октилтриазолов. Эти соединения были получены реакцией *N*'-

гидрокси-пиридин-6(1*H*)-он-3-карбоксимидамидов с 5-{4*H*-[[1,2,4]триазол-3-ил]-бицикло[2.2.2]окт-1-ил}-карбоновыми кислотами, активированными с помощью карбонилдиимдазола (схема 3).

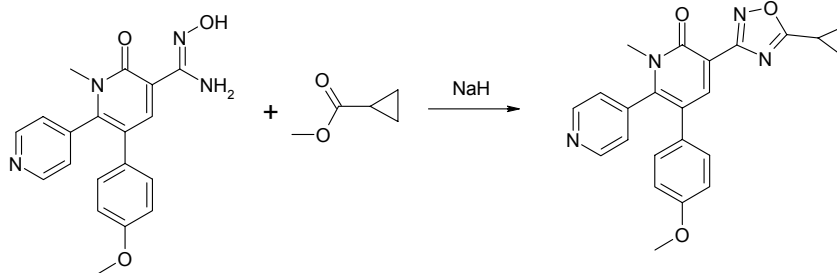


Схема 2

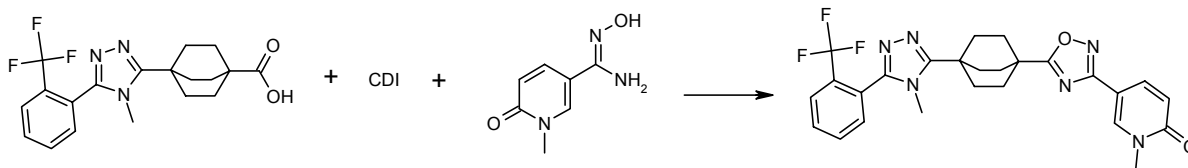


Схема 3

Таким образом, можно говорить о перспективности поиска новых потенциальных биологически активных соединений в ряду бигетероциклических систем, содержащих 1,2,4-оксадиазольный и пиридин-2(1*H*)-оновый циклы.

Следует также иметь в виду, что в работе [6] для конструирования 3-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1*H*)-оновой системы использовался метод построения 1,2,4-оксадиазольного цикла на основе существующего пиридин-2(1*H*)-онового. Однако, по нашему опыту [8,9], используемая авторами [6] трёхкомпонентная конденсация в случае стерически затруднённых гетероциклических кислот проходит с низкими выходами. Вероятно по этой причине в работе [6] выбраны пиридин-2(1*H*)-он-3-карбоновые кислоты, в которых 2 арильных заместителя находятся в положениях 5 и 6, а 4-е положение свободно. Нами же разработан метод получения этих систем путём создания пиридин-2(1*H*)-онового цикла на основе существующего изоксадиазольного. Это новый синтетический подход, применение которого позволяет исключить трудности, обсуждаемые выше.

Известно, что метиленактивные нитрилы вступают в реакцию конденсации с 1,3-дикарбонильными соединениями с образованием пиридин-2(1*H*)-оновых систем [10]. В качестве метиленактивных нитрилов нами были выбраны 3-арил-5-цианометил-1,2,4-оксадиазолы **4a-c**, на основе которых и были получены искомые гетероциклические соединения (схема 4).

Ариламидоксимы **2a-c** получены нами реакцией бензонитрилов **1a-c** с гидроксиламином в абсолютном этаноле по причине нестабильности гидроксиламина в горячей воде. Основание гидроксиламина было получено *in situ* из солевой формы (гидрохлорида) и гидроксида калия с использованием ультразвуковой бани для диспергирования неорганических солей. Этот подход обеспечивает мягкость процесса, высокие выходы и чистоту целевых продуктов. 3-Арил-5-цианометил-1,2,4-оксадиазолы **4a-c** синтезированы реакцией ариламидоксимов **2a-c** с 1-(цианоацетил)-3,5-диметил-1*H*-пиразолом **3**, полученным согласно [11]. Взаимодействие 3-арил-5-цианометил-1,2,4-оксадиазолов **4a-c** с ацетилацетоном **5** в метаноле с каталитическим количеством пиперидина приводит к образованию 3-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1*H*)-онон **6a-c**.

Предполагаемый механизм формирования 3-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-2(1*H*)-оновой гетероциклической системы включает образование 2-имино-2*H*-пиранового цикла, с последующим его раскрытием, катализируемым пиперидином, и рециклизацией в пиридин-2(1*H*)-оновою систему, и аналогичен приведенному в работе [12] (схема 5).

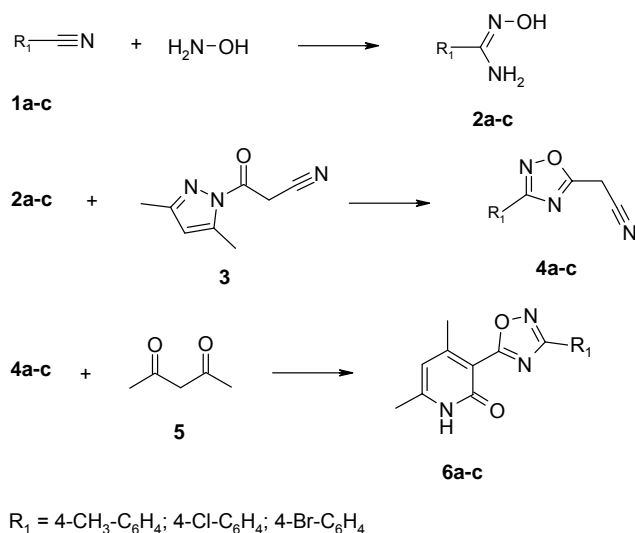


Схема 4

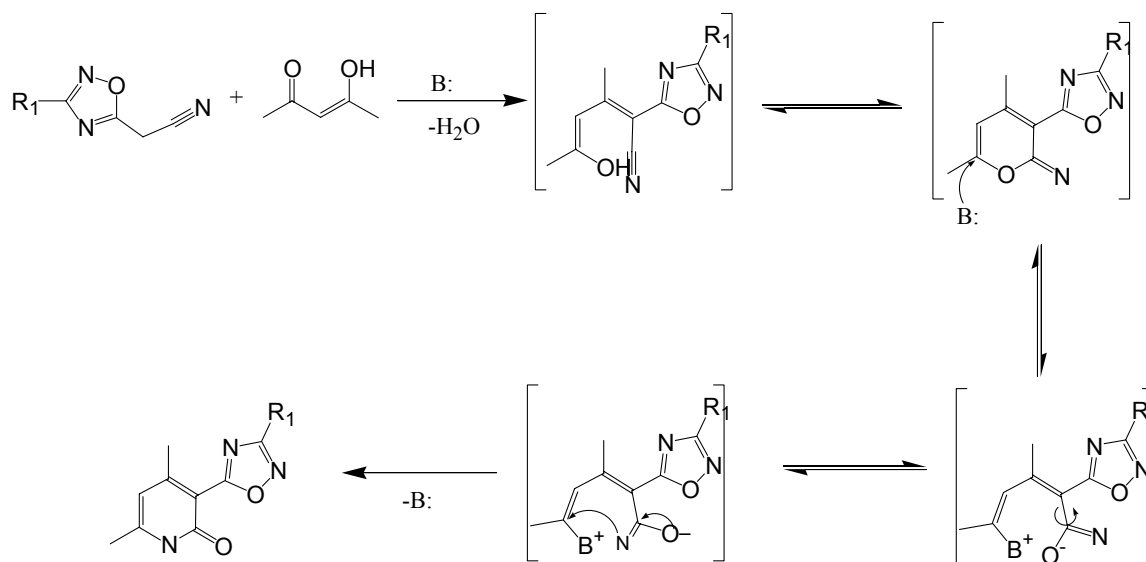
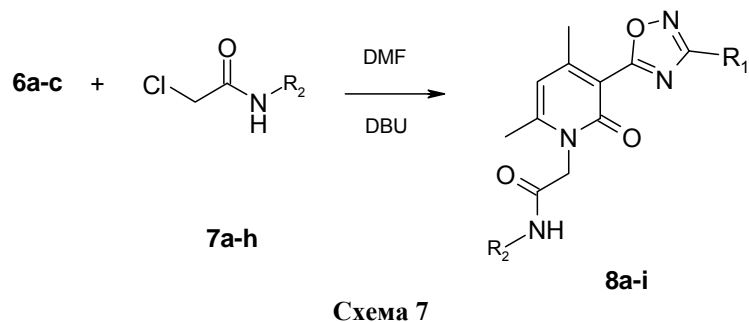
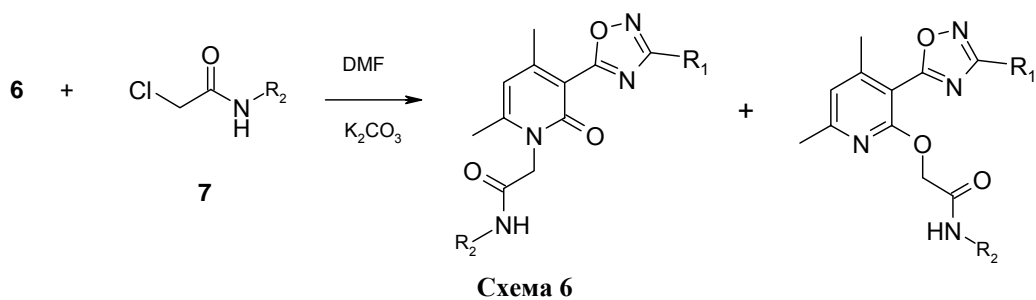


Схема 5

Для расширения номенклатуры соединений данного класса и с целью разработки расширенных библиотек для биоскрининга нами осуществлено алкилирование вышеуказанных гетероциклических систем. Согласно правилу пяти Липинского для того, чтобы соединение удовлетворяло условиям подобия лекарству (drug-likeness) его липофильность должна быть ниже 5. Просчитанные значения липофильности для различных продуктов алкилирования показали, что критерию липофильности удовлетворительно соответствуют продукты N-алкилирования амидами хлоруксусной кислоты.

Первоначально, алкилирование проводили с использованием жёстких оснований, таких как карбонаты щелочных металлов. В этом случае наблюдалось образование смеси продуктов N- и O-алкилирования (схема 6).

Затем был осуществлён поиск катализаторов для регоселективного прохождения реакции. Так, использование 1,8-диазо-бицикло[5,4,0]ундек-7-ена (ДБУ, DBU) в качестве катализатора привело исключительно к искомым N-алкилированным системам **8a-i** (схема 7).



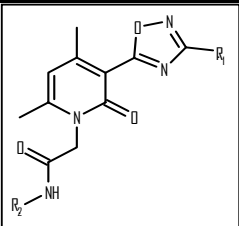
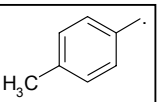
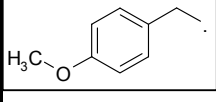
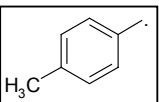
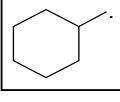
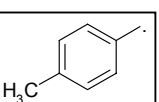
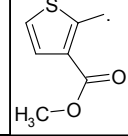
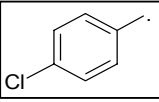
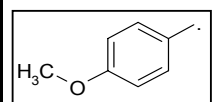
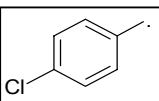
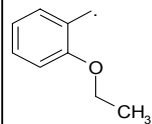
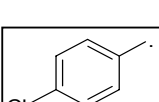
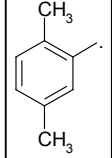
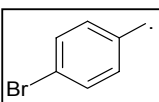
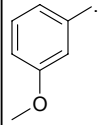
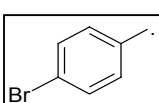
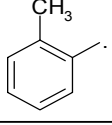
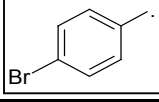
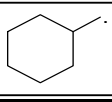
Мягкие условия проведения реакции, высокие выходы конечных соединений и отсутствие необходимости в их дальнейшей очистке делает этот метод удобным для получения веществ данного класса. Основные физико-химические характеристики *N*-замещённых 4,6-диметил-5-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-пиридин-2(1*H*)-онов **8a-i** представлены в таблице 1.

Спектральные характеристики искоемых соединений **8a-i** представлены в таблице 2. В ИК спектрах образцов наблюдаются две характеристичные полосы валентных колебаний амидных C=O групп: в области 1658 – 1687 см⁻¹ ациклического амидного фрагмента и в области 1642 – 1668 см⁻¹ циклической амидной группировки пиридин-2(1*H*)-онового цикла. В следствии сопряжения частота валентных колебаний C=O группы циклического амидного фрагмента меньше, чем у C=O группы амидной группировки, находящейся вне цикла. В спектрах ЯМР ¹H соединений **8a-i** присутствуют два синглетных сигнала протонов метильных групп (2.20 – 2.40 м.д.) и синглет Н-5 (6.30 – 6.37 м.д.) пиридин-2(1*H*)-онового фрагмента. Положение, интенсивность и мультиплетность сигналов других протонов соответствует характеру замещения в гетероциклической системе.

Для соединения **8a** были сняты спектр ЯМР ¹³C и отредактированный с помощью импульсной последовательности DEPT (Distortionless enhancement polarization transfer, неискажающее усиление переносом поляризации) спектр ЯМР ¹³C (рис. 1 и 2). В спектре ЯМР ¹³C присутствует сигнал карбонильного углерода циклической амидной группировки пиридин-2(1*H*)-онового цикла при 158.35 м.д. и сигнал при 167.54 м.д., который относится к карбонильному углероду ациклической амидной группировки. Положение сигналов атомов углерода и их количество соответствуют предполагаемой структуре. В спектре DEPT ЯМР ¹³C наблюдаются сигналы первичных (CH₃), вторичных (CH₂) и третичных (CH) атомов углерода, а четвертичные не видны. При этом сигналы вторичных находятся в противофазе по отношению к первичным и третичным и обращены вниз. На рис. 2 можно увидеть два сигнала, обращённых вниз и относящихся к CH₂-группам, и сигналы CH- и CH₃-групп, обращённые вверх.

Таким образом, данные спектров ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C и ИК подтверждают образование *N*-замещённых 3-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1*H*)-онов. Спектры ЯМР ¹³C и DEPT ЯМР ¹³C служат убедительным доказательством структуры синтезированных соединений.

Биологическая активность синтезированных 3-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1*H*)-онов спрогнозирована с помощью компьютерной системы прогноза спектра биологической активности PASS C&T (Prediction Activity Spectra for Substances: Complex & Training).

		Таблица 1. Физико-химические характеристики 3-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1H)-онов 8a-i					
Соединение	R ₁	R ₂	Тпл., °С	Выход, %	Брутто формула	w(N) _{экспер.} , %	w(N) _{теор.} , %
8a			212-213	65	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₄	12.3	12.2
8b			221-222	56	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃	13.3	13.3
8c			202-204	58	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	11.7	11.7
8d			243-245	62	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₄ O ₄	12	12
8e			215-216	51	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ O ₄	11.6	11.7
8f			268-269	59	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ O ₄	12.2	12.1
8g			202-204	68	C ₂₄ H ₂₁ BrN ₄ O	11.1	11.0
8h			250-251	65	C ₂₄ H ₂₁ BrN ₄ O ₃	11.4	11.4
8i			202-204	66	C ₂₃ H ₂₅ BrN ₄ O ₃	11.6	11.5

Результаты PASS-прогноза показали, что соединения данного ряда являются потенциальными антагонистами ГАМК А рецепторов, блокаторами натриевых каналов; способны проявлять противозипелитический, анксиолитический, противосудорожный, нейропротекторный эффекты.

Таким образом, нами разработан новый препаративный метод получения бигетероциклических соединений, которые содержат 1,2,4-оксадиазольный и пиридин-2(1H)-оновый циклы, – 3-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1H)-онов. Строение целевых соединений подтверждено комплексом спектральных методов: спектрами ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, DEPT спектром ЯМР ¹³C,

частотами валентных колебаний C=O группы пиридин-2(1*H*)-онового цикла в ИК-спектрах. Представлены результаты компьютерного прогноза спектра биологической активности для соединений данного класса.

Таблица 2. Данные спектров ИК и ЯМР ¹ H 3-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1 <i>H</i>)-онон 8a-i		
Соединение	ИК-спектр (КВг), ν, см ⁻¹ , C=O	ПМР-спектр (DMCO-d6), δ (м. д.)
8a	1682(ацикл.), 1645(цикл.)	2.22 (3H, с, CH ₃ {R ₁ }); 2.3 (3H, с, 4-CH ₃); 2.35 (3H, с, 6-CH ₃); 3.7 (3H, с, CH ₃ {R ₂ }); 4.2 (2H, д, CH ₂ {R ₂ }); 4.7 (2H, с, CH ₂); 6.31 (1H, с, H5); 6.85 (2H, д, о-Н{R ₂ }); 7.18 (2H, д, м-Н{R ₂ }); 7.38 (2H, д, м-Н{R ₁ }); 7.94 (2H, д, о-Н{R ₁ }); 8.72 (1H, т, NH)
8b	1658(ацикл.), 1651(цикл.)	1.05-1.8 (10H, м, {R ₂ }); 2.23 (3H, с, CH ₃ {R ₁ }); 2.3 (3H, с, 4-CH ₃); 2.38 (3H, с, 6-CH ₃); 3.4-3.6 (1H, м, H1 {R ₂ }); 4.65 (2H, с, CH ₂); 6.3 (1H, с, H5); 7.37 (2H, д, м-Н{R ₁ }); 7.92 (2H, д, о-Н{R ₁ }); 8.18 (1H, д, NH)
8c	1687(ацикл.), 1668(цикл.)	2.2 (3H, с, CH ₃ {R ₁ }); 2.3 (3H, с, 4-CH ₃); 2.35 (3H, с, 6-CH ₃); 3.8 (3H, с, CH ₃ {R ₂ }); 5.01 (2H, с, CH ₂); 6.35 (1H, с, H5); 7.35 (2H, д, {R ₂ }); 7.8-8.0 (4H, м, {R ₁ }); 10.3 (1H, с, NH)
8d	1687(ацикл.), 1659(цикл.)	2.25 (3H, с, 4-CH ₃); 2.4 (3H, с, 6-CH ₃); 3.7 (3H, с, CH ₃ {R ₂ }); 4.85 (2H, с, CH ₂); 6.35 (1H, с, H5); 6.85 (2H, д, м-Н{R ₂ }); 7.47 (2H, д, о-Н{R ₂ }); 7.65 (2H, д, о-Н{R ₁ }); 8.05 (2H, д, м-Н{R ₁ }); 10.3 (1H, с, NH)
8e	1679(ацикл.), 1658(цикл.)	1.35 (3H, т, CH ₃ {R ₂ }); 2.3 (3H, с, 4-CH ₃); 2.4 (3H, с, 6-CH ₃); 4.1 (2H, к, CH ₂ {R ₂ }); 5.0 (2H, с, CH ₂); 6.35 (1H, с, H5); 6.8-6.92 (1H, м, р-Н{R ₂ }); 7.05 (2H, с, м-Н{R ₂ }); 7.87 (1H, д, о-Н{R ₂ }); 7.65 (2H, д, о-Н{R ₁ }); 8.05 (2H, д, м-Н{R ₁ }); 9.5 (1H, с, NH)
8f	1658(ацикл.), 1658(цикл.)	2.15 (3H, с, м-CH ₃ {R ₂ }); 2.23(3H, с, 4-CH ₃); 2.3 (3H, с, о-CH ₃ {R ₂ }); 2.42 (3H, с, 6-CH ₃); 4.95 (2H, с, CH ₂); 6.35 (1H, с, H5); 6.9 (1H, д, р-Н{R ₂ }); 7.15 (1H, д, м-Н{R ₂ }); 7.21 (1H, с, о-Н{R ₂ }); 7.64 (2H, д, о-Н{R ₁ }); 8.06 (2H, д, м-Н{R ₁ }); 9.72 (1H, с, NH)
8g	1662(ацикл.), 1642(цикл.)	2.28 (3H, с, 4-CH ₃); 2.39 (3H, с, 6-CH ₃); 3.7 (3H, с, CH ₃ {R ₂ }); 4.9 (2H, с, CH ₂); 6.37 (1H, с, H5); 6.6 (1H, д, р-Н{R ₂ }); 7.05 (1H, д, о-Н{R ₂ }); 7.2 (1H, д, м-Н{R ₂ }); 7.3 (2H, д, о-Н{R ₂ }); 7.75 (2H, д, о-Н{R ₁ }); 8.0 (2H, д, м-Н{R ₁ }); 10.2 (1H, с, NH)
8h	1662(ацикл.), 1655(цикл.)	2.2 (3H, с, 4-CH ₃); 2.28 (3H, с, 6-CH ₃); 2.5 (3H, с, CH ₃ {R ₂ }); 4.95 (2H, с, CH ₂); 6.33 (1H, с, H5); 6.9-7.5 (4H, м, {R ₂ }); 7.6-8.2 (4H, м, {R ₁ }); 9.8 (1H, с, NH)
8i	1659(ацикл.), 1650(цикл.)	1.0-1.75 (10H, м, {R ₂ }); 2.25 (3H, с, 4-CH ₃); 2.31 (3H, с, 6-CH ₃); 3.45-3.65 (1H, м, H1 {R ₂ }); 4.67 (2H, с, CH ₂); 6.3 (1H, с, H5); 7.75 (2H, д, о-Н{R ₁ }); 7.95 (2H, д, м-Н{R ₁ }); 8.15 (1H, д, NH)

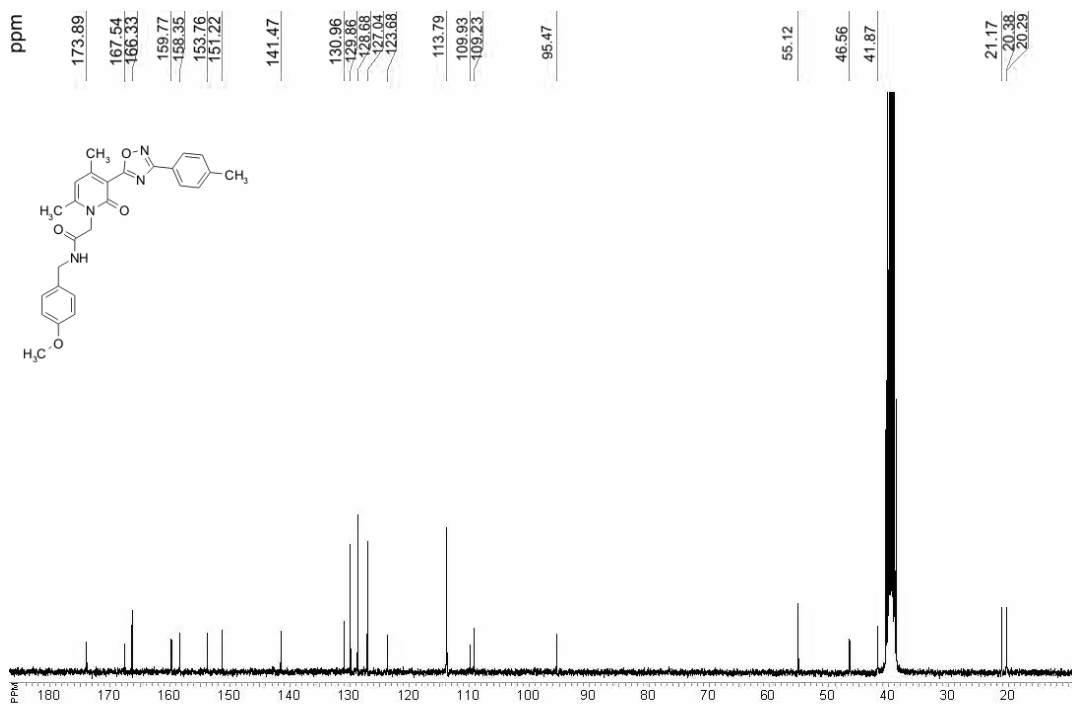


Рисунок 1. Спектр ЯМР ^{13}C 1-{2-[(4-метоксибензил)амино]-2-оксоэтил}-4,6-диметил-5-[3-(4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-пиридин-2(1*H*)-она **8a**

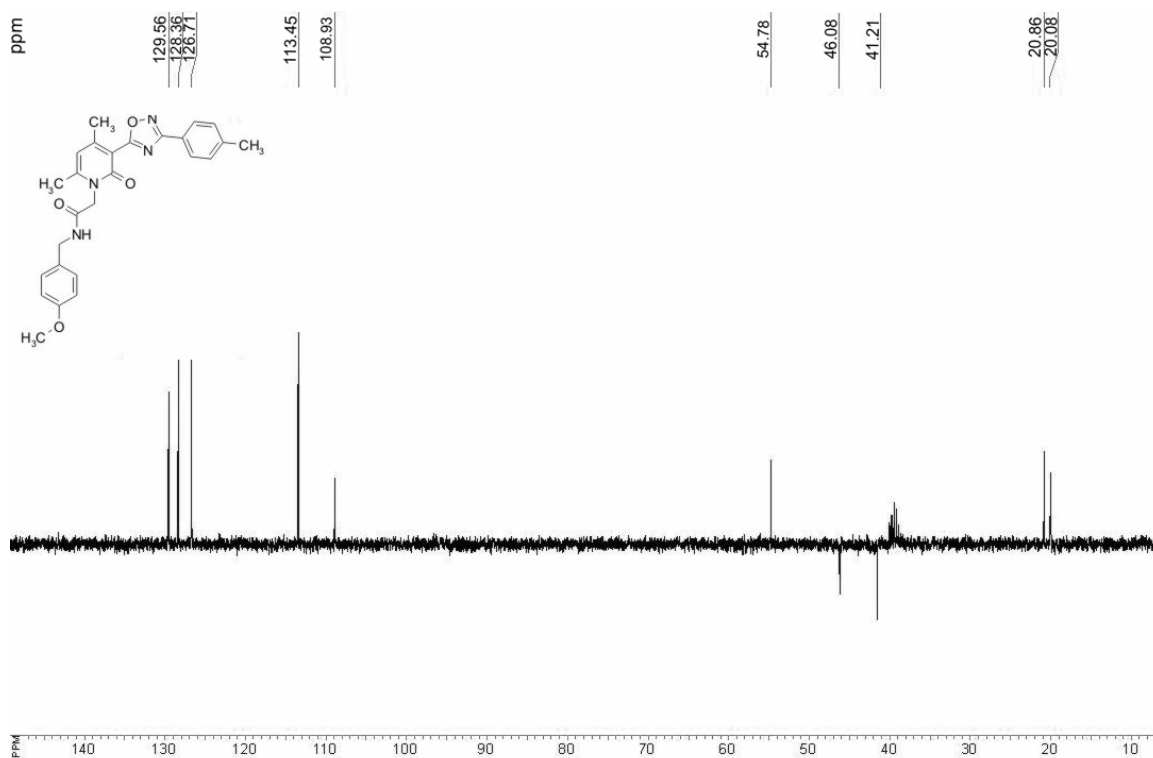


Рисунок 2. Отредактированный с помощью импульсной последовательности DEPT спектр ЯМР ^{13}C 1-{2-[(4-метоксибензил)амино]-2-оксоэтил}-4,6-диметил-5-[3-(4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-пиридин-2(1*H*)-она **8a**

Экспериментальная часть

Температуры плавления соединений **2а-с**, **4а-с**, **6а-с**, **8а-і** определены на приборе фирмы Buchi (Швейцария), модель В-520. ТСХ-контроль прохождения реакций и чистоты продуктов осуществлен на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ, с использованием CHCl_3 в качестве элюента. Элементный анализ на содержание азота проводят по методу Дюма. Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C записаны в DMCO-d_6 на приборе Varian VXR-400 с рабочей частотой 400 МГц, внутренний стандарт – ТМС. ИК-спектры сняты в таблетках КВг на спектрофотометре IR-75.

Общая методика синтеза ариламидоксимов 2а-с. В колбу емкостью 150 мл помещают 100 мл этилового спирта, 13.90 г (0.2 моль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и 11.20 г (0.2 моль) гранулированного КОН. Колбу ставят на ультразвуковую баню на 30 мин для образования гидроксилamina в виде основания. Затем прибавляют (0.15 моль) соответствующего бензонитрила. Реакционную смесь оставляют на 8-10 часов при слабом подогреве так, чтобы температура внутри колбы была 45-55 °С. По окончании реакции (контроль по ТСХ) смесь выливают в стакан, содержащий 200 мл воды со льдом. Целевой продукт выпадают в виде чистого кристаллического осадка, его фильтруют, промывают на фильтре холодной водой и сушат.

4-Метилбензамидоксим **2а**. Выход 68 %, т. пл. 146-148 °С.

4-Хлорбензамидоксим **2б**. Выход 79 %, т. пл. 132-134 °С.

4-Бромбензамидоксим **2с**. Выход 83 %, т. пл. 145-147 °С.

Общая методика синтеза 3-арил-5-цианометил-1,2,4-оксадиазолов 4а-с.

В диоксане (25 мл) растворяют 1-(цианоацетил)-3,5-диметил-1*H*-пиразол **3** (6.5 г, 40 ммоль) и соответствующий ариламидоксим **2а-с** (40 ммоль). Смесь кипятят в течение 6 часов. Контроль полноты прохождения реакции осуществляют с помощью ТСХ. Раствор охлаждают и выливают в ледяную воду (150 мл). Продукт выпадает в виде масла, твердеющего при стоянии. Для очистки конечного продукта используют флеш-хроматографию (силикагель, этилацетат).

3-(4-Метилфенил)-5-цианометил-1,2,4-оксадиазол **4а**. Выход: 79%, т.п. 76 °С.

3-(4-Хлорфенил)-5-цианометил-1,2,4-оксадиазол **4б**. Выход 75 %, т.п. 83 °С.

3-(4-Бромфенил)-5-цианометил-1,2,4-оксадиазол **4с**. Выход 82%, т.п. 97 °С.

Общая методика синтеза 4,6-диметил-3-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1*H*)-онов 6а-с.

В метаноле (25 мл) растворяют 3-арил-5-цианометил-1,2,4-оксадиазол (25 ммоль), прибавляют ацетилацетон (27 ммоль) и каталитическое количество пиперидина (3 ммоль). Реакционную смесь кипятят 6 часов. По охлаждению образуется кристаллический осадок чистого целевого продукта, который отфильтровывают, промывают на фильтре метанолом и сушат.

4,6-Диметил-3-(3-(4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1*H*)-он **6а**. Выход 43%, т.п. 157-159°С.

4,6-Диметил-3-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1*H*)-он **6б**. Выход 72%, т.п. 146-147°С.

4,6-Диметил-3-(3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1*H*)-он **6с**. Выход 59%, т.п. 157°С.

Общая методика синтеза 1-алкил-4,6-диметил-3-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-2(1*H*)-онов 8а-і.

В диметилфосфамиде (3 мл) растворяют 4,6-диметил-3-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1*H*)-он (3 ммоль), амид хлоруксусной кислоты (5 ммоль) и ДБУ (5 ммоль). Реакционную смесь выдерживают при 70 °С в течение 5 часов, контролируя ход прохождения реакции с помощью ТСХ. По окончании реакции прибавляют 5 мл этанола. Выпавший осадок чистого целевого продукта фильтруют и сушат.

Физико-химические и спектральные характеристики соединений **8а-і** представлены в таблицах 1,2.

Литература

1. Jensen L., Watjen F., Honore T. // Adv. Biochem. Psychopharmacol. – 1988. – Vol. 45. – P. 209–217.
2. Tully W.R., Gardner C.R., Gillespie R.J., Westwood R. J. // Med. Chem. – 1991. – Vol. 34. – P. 2060-2067.

3. Watjen F., Baker R., Engelstoft M. // J. Med. Chem. – 1989. – Vol. 32. – P. 2282-2291.
4. Andersen K., Jorgensen A., Braestrup C. // Eur. J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 29. – P. 393-399.
5. Andersen K.E., Lundt B.F., Jorgensen A.S. // Eur. J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 31. – P. 417-425.
6. I. Collins, C. Moyes, W.B. Davey // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45. – P. 1887-1900.
7. Gu X., Dragovic J., Koo G.C., Koprak S. L. // Bioorg. Med. Chem. Lett. Volume. – 2005. – Vol. 15. – P. 5266 – 5269.
8. А.С. Детистов, И.А. Журавель, С.Н. Коваленко, В.В. Казмирчук. // ЖОФХ. – 2007. – Т. 5, вып. 4(20). – С. 41 – 43.
9. Ю.В. Харченко, А.С. Детистов, В.Д. Орлов // ХГС. – 2008 (в печати: регистрационный номер 8-08).
10. D. L. J. Clive, J. Sedgeworth // J. Heterocycl. Chem. – 1987. – Vol. 24. – P. 509.
11. W. Ried, A. Meyer // Chem. Ber. – 1957. – Vol. 90. – P. 2841.
12. N.Yu. Gorobets, B.H. Yousefi, F. Belaj, C.O. Kappe // Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60. – P. 8633-8644.

Поступила в редакцию 18 апреля 2008 г.

Kharkov University Bulletin. 2008. № 820. Chemical Series. Issue 16(39). Ju. V. Harchenko, O. S. Detistov, V. D. Orlov. Polycyclic systems containing 1,2,4-oxadiazole ring. 3. 3-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)pyridin-2(1H)-ones – synthesis and prediction of biological activity.

3-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)pyridin-2(1H)-ones were obtained by reaction of 3-aryl-5-cyanomethyl-1,2,4-oxadiazoles with acetylacetone in methanol in the presence of piperidine as catalyst. Further regioselective 1N alkylation of the obtained substances by amides of 2-chloroacetic acid proceeds in DMF in the presence of DBU as catalyst. Structure and purity of the compounds obtained was proved by ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT ¹³C NMR, IR-spectroscopy and elemental analysis.