

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

ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ,  
СОДЕРЖАЩИЕ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫЙ ЦИКЛ

2.\* 4-(1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-5-ИЛ)ПИРРОЛИДИН-2-ОНЫ: СИНТЕЗ  
И ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Однореакторная конденсация 5-оксопирролидин-3-карбоновых кислот, карбодиимидазола и бензамидоксимов приводит к образованию новых бициклических систем – 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-2-онов, строение которых подтверждено методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и жидкостной хромато-масс-спектрометрии. Представлены результаты PASS-прогноза биологической активности синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** 1,2,4-оксадиазол, пирролидин-2-он, биологическая активность, однореакторный синтез.

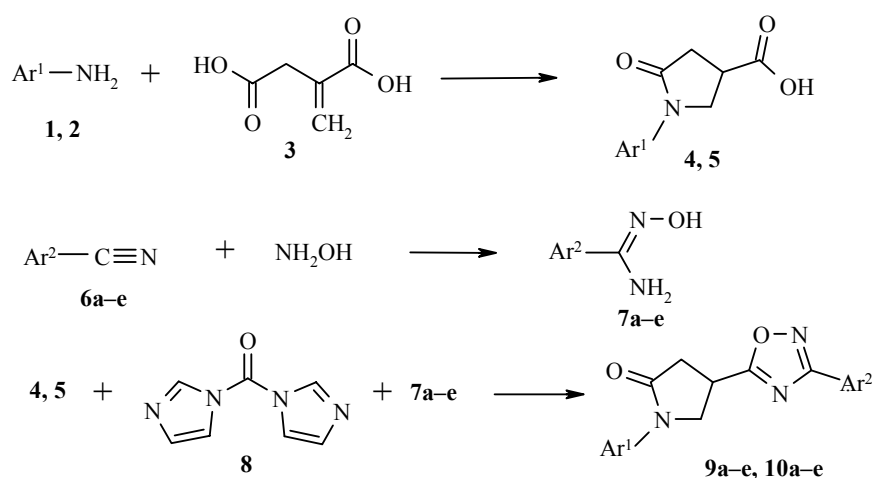
Интенсивное использование 1,2,4-оксадиазольной (изоксадиазольной) системы в медицинской химии [2–4] в качестве биоизостеров эфиров и амидов карбоновых кислот [5, 6] делает актуальным вопрос о разработке и оптимизации методов их синтеза. Особый интерес представляют соединения, в молекулах которых изоксадиазольный цикл сочетается с другим гетероциклическим фармакофором, что может приводить к расширению спектра биологического эффекта получаемых соединений.

В качестве объектов настоящего исследования выбраны соединения, молекулы которых наряду с 1,2,4-оксадиазольным содержат бициклический пирролидин-2-оновый цикл. Известно, что изоксадиазольная система входит в состав противовирусных (*Picovir*) [7], противоглаукомных, сердечно-сосудистых (*Proxodolol*) [8] и других лекарственных средств [9–11]. В ряду производных пирролидин-2-она известны неврологические (*Etiracetam*, *Memolog*) [12, 13], респираторные (*Rolipram*) [14], иммуностимулирующие (*Pidotimod*) [15] и другие медицинские препараты [16–20].

В работе [21] описаны подходы к синтезу 3-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-онов, основанные на препаративно неудобной реакции замещенных 3-цианопирролидин-2-онов с N-гидроксибензимидазилхлоридами, либо на кислотно-катализируемом превращении труднодоступных 5-амино-4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидропирролов. Сведения о целевых 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-2-онах в литературе отсутствуют. Для их получения мы воспользовались методом параллельного жидкофазного синтеза, базирующимся на однореакторной конденсации 5-оксо-

\* Сообщение 1 см. [1].

пирролидин-3-карбоновых кислот, карбодиимидазола (КДИ) и бензамидоксимов. Исходные 1-арил-5-оксопирролидин-3-карбоновые кислоты **4**, **5** получены реакцией аминов **1** и **2** с итаконовой кислотой **3** согласно [22]. Бензамидоксимы **7a–e** синтезированы из соответствующих бензонитрилов **6a–e** и гидроксиламина по методике [23]. Взаимодействие гетерилкарбоновых кислот **4**, **5**, КДИ **8** и бензамидоксимов **7a–e** осуществляли с помощью одnoreакторной процедуры при последовательном введении реагентов в среду ДМФА при варьировании температуры в интервале 50–110 °С. В результате образуются 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-оны **9a–e**, **10a–e** с выходами 63–87% (табл. 1). Отметим, что метод является наиболее универсальным и эффективным среди существующих вариантов синтеза 1,2,4-оксадиазолов [24].



**1, 4, 9** Ar<sup>1</sup> = Ph; **2, 5, 10** Ar<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6, 7, 9, 10 a** Ar<sup>2</sup> = Ph, **b** Ar<sup>2</sup> = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**c** Ar<sup>2</sup> = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** Ar<sup>2</sup> = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** Ar<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

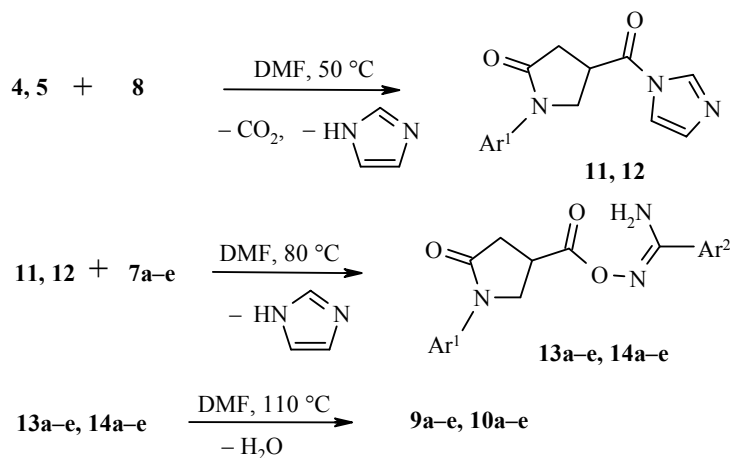
Благодаря возможности вводить серии различных бензамидоксимов в конденсацию с одной активированной 5-оксопирролидин-3-карбоновой кислотой при сохранении одинаковых реакционных условий для большого числа реакторов и вариабельности заместителей в исходных реагентах, метод легко адаптируется к жидкофазному параллельному синтезу, что позволяет получать большие массивы производных 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-2-она с высокими выходами в короткие сроки и, как правило, без дополнительной очистки.

Механизм трехкомпонентной одnoreакторной конденсации с последовательным введением реагентов состоит из трех стадий, протекание которых контролируется температурным фактором. На первом этапе при 50 °С в сухом ДМФА происходит активация карбоновых кислот **4**, **5** карбодиимидазолом **8** с образованием имидазолидов кислот **11**, **12**.

Характеристики 1-Ar<sup>1</sup>-4-(3-Ar<sup>2</sup>-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-2-онов  
9a-e, 10a-e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %	Т. пл., °С	Выход, %
		Вычислено, %		
		N		
<b>9a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>13.81</u> 13.76	118–119	65
<b>9b</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>13.12</u> 13.16	124–125	73
<b>9c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>12.38</u> 12.37	130–131	60
<b>9d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O	<u>13.08</u> 13.00	105–106	59
<b>9e</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>12.59</u> 12.53	143–144	63
<b>10a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>13.17</u> 13.16	103–104	87
<b>10b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>12.67</u> 12.60	116–117	77
<b>10c</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>11.80</u> 11.88	145–146	73
<b>10d</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> O	<u>12.53</u> 12.46	95–96	65
<b>10e</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>12.01</u> 12.03	142–143	63

Имидазолиды карбоновых кислот гетероциклического ряда, как правило, стабильны в инертных растворителях (в условиях отсутствия доступа влаги). На следующем этапе введение при 80 °С в реакционную среду бензамидоксимов **7a-e** приводит к O-(гетерилкарбонил)бензамидоксимами **13a-e**, **14a-e**, образование которых не вызывает сомнения, на что указывают авторы более ранних работ, а также их выделение в отдельных случаях (если циклизация в 1,2,4-оксадиазольный цикл не происходит спонтанно) [25, 26]. На завершающем этапе, при повышении температуры до 110 °С происходит циклизация с формированием 1,2,4-оксадиазольного цикла.



Спектральные характеристики соединений **9a–e**, **10a–e**

Соединение	ИК спектр, $\nu_{C=O}$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>9a</b>	1702	2.85–3.25 (2H, м, H-5); 4.15–4.45 (3H, м, H-4,3); 7.14 (1H, т, $J_{4,3} = 7.6$ , $p$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.39 (2H, т, $J_{3,2} = 8.2$ , $m$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.50–7.60 (3H, м, $p$ -, $m$ -H Ar <sup>2</sup> ); 7.65 (2H, д, $J_{2,3} = 8.2$ , $o$ -H Ar <sup>1</sup> ); 8.00 (2H, д, д, $J_{2,3} = 7.9$ , $J_{2,6} = 1.9$ , $o$ -H Ar <sup>2</sup> )
<b>9b</b>	1702	2.52 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.85–3.20 (2H, м, H-5); 4.15–4.45 (3H, м, H-4,3); 7.14 (1H, т, $J_{4,3} = 7.6$ , $p$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.30–7.50 (5H, м, $m$ -H Ar <sup>1</sup> , $p$ -, $m$ -H Ar <sup>2</sup> ); 7.65 (2H, д, $J_{2,3} = 8.2$ , $o$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.92 (1H, д, $J_{2,3} = 7.4$ , $o$ -H Ar <sup>2</sup> )
<b>9c</b>	1700	2.85–3.20 (2H, м, H-5); 4.15–4.45 (3H, м, H-4,3); 7.15 (1H, т, $J_{4,3} = 7.6$ , $p$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.47 (2H, т, $J_{3,2} = 8.2$ , $m$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.55–7.75 (4H, м, $o$ -H Ar <sup>1</sup> , $p$ -, $m$ -H Ar <sup>2</sup> ); 7.95 (2H, м, $o$ -H Ar <sup>2</sup> )
<b>9d</b>	1699	2.95–3.10 (2H, м, H-5); 4.15–4.40 (3H, м, H-4,3); 7.15 (1H, т, $J_{4,3} = 7.6$ , $p$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.32–7.49 (4H, м, $m$ -H Ar <sup>1</sup> , $m$ -H Ar <sup>2</sup> ); 7.59–7.70 (3H, м, $p$ -H Ar <sup>2</sup> , $o$ -H Ar <sup>1</sup> ); 8.05 (1H, д, т, $J_{2,3} = 7.8$ , $J_{2,6<F>} = 2.6$ , $o$ -H Ar <sup>2</sup> )
<b>9e</b>	1694	2.85–3.20 (2H, м, H-5); 3.80 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.15–4.35 (3H, м, H-4,3); 7.05–7.20 (3H, м, $p$ -H Ar <sup>1</sup> , $m$ -H Ar <sup>2</sup> ); 7.38 (2H, т, $J_{3,2} = 8.2$ , $m$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.65 (2H, д, $J_{2,3} = 8.2$ , $o$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.93 (2H, д, $J_{2,3} = 9.0$ , $o$ -H Ar <sup>2</sup> )
<b>10a</b>	1689	2.26 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.95–3.20 (2H, м, H-5); 4.15–4.35 (3H, м, H-4,3); 7.19 (2H, д, $J_{3,2} = 8.1$ , $m$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.50–7.61 (5H, м, $o$ -H Ar <sup>1</sup> , $m$ -, $p$ -H Ar <sup>2</sup> ); 8.08 (2H, д, д, $J_{2,3} = 7.9$ , $J_{2,6} = 1.9$ , $o$ -H Ar <sup>2</sup> )
<b>10b</b>	1693	2.26 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.52 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.85–3.20 (2H, м, H-5); 4.12–4.40 (3H, м, H-4,3); 7.19 (2H, д, $J_{3,2} = 8.1$ , $m$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.35–7.48 (3H, м, $m$ -, $p$ -H Ar <sup>2</sup> ); 7.54 (2H, д, $J_{2,3} = 8.1$ , $o$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.91 (1H, д, $J_{2,3} = 7.4$ , $o$ -H Ar <sup>2</sup> )
<b>10c</b>	1695	2.27 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.90–3.15 (2H, м, H-5); 4.10–4.35 (3H, м, H-4,3); 7.19 (2H, д, $J_{3,2} = 8.1$ , $m$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.50–7.71 (4H, м, $o$ -H Ar <sup>1</sup> , $m$ -, $p$ -H Ar <sup>2</sup> ); 7.94–8.02 (2H, м, $o$ -H Ar <sup>2</sup> )
<b>10d</b>	1698	2.27 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.85–3.20 (2H, м, H-5); 4.10–4.40 (3H, м, H-4,3); 7.19 (2H, д, $J_{3,2} = 8.1$ , $m$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.35–7.73 (5H, м, $o$ -H Ar <sup>1</sup> , $m$ -, $p$ -H Ar <sup>2</sup> ); 8.05 (2H, д, т, $J_{2,3} = 7.8$ , $J_{2,6<F>} = 2.5$ , $o$ -H Ar <sup>2</sup> )
<b>10e</b>	1702	2.25 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.85–3.15 (2H, м, H-5); 3.80 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.10–4.40 (3H, м, H-4,3); 7.09 (2H, д, $J_{3,2} = 9.0$ , $m$ -H Ar <sup>2</sup> ); 7.18 (2H, д, $J_{3,2} = 8.1$ , $m$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.52 (2H, д, $J_{2,3} = 8.1$ , $o$ -H Ar <sup>1</sup> ); 7.93 (2H, д, $J_{2,3} = 9.1$ , $o$ -H Ar <sup>2</sup> )

Строение полученных соединений подтверждено методами ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии, а также жидкостной хромато-масс-спектрометрии. В ИК спектрах образцов наблюдаются характеристичные полосы валентных колебаний C=O пирролидин-2-онового цикла (1689–1702  $\text{см}^{-1}$ ). Синтезированные 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-2-оны **9**, **10** обладают хиральным атомом C-4, вследствие чего метиленовые протоны при атомах C-3 и C-5 являются диастереотопными. Это приводит к усложнению ЯМР  $^1\text{H}$  спектральной картины в области резонанса протонов пирролидин-2-онового фрагмента, тем более что резонансный сигнал протона H-4 перекрывается с сигналами протонов H-3, чем и обусловлен мультиплет при 4.20–4.75 м. д. (3H). Сигналы протонов H-5 проявляются в области 2.85–3.25 м. д. (2H) также в виде мультиплета. Спектральные характе-

ристики соединений **9**, **10** представлены в табл. 2.

Соединение **10e** исследовано методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии. При хроматографировании образца ультрафиолетовый (UV, 254 нм) и электроннолучевой сканирующие детекторы (ELSD) выделили четкую область максимального поглощения. Масс-спектр компонента, соответствующий этому времени удерживания, содержит пик молекулярного иона соединения **10e** высокой интенсивности и пики осколочных фрагментов низкой интенсивности, что свидетельствует об устойчивости молекулы.

Биологическая активность синтезированных 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-онов спрогнозирована с помощью компьютерной системы PASS C&T (Prediction Activity Spectra for Substances: Complex & Training) [27, 28].

Результаты PASS-прогноза показали, что соединения данного ряда являются потенциальными антагонистами ГАМК А рецепторов, ингибиторами гистамин N-метилтрансферазы, антагонистами бензодиазепиновых рецепторов; способны проявлять аритмогенную, противоэпилептическую, анксиолитическую, противосудорожную, нейропротекторную, психотропную, ноотропную активности и воздействовать на когнитивные расстройства.

Таким образом, нами разработан препаративный метод получения новых бигетероциклических соединений, содержащих 1,2,4-оксадиазольный и пирролидин-2-оновый циклы, – 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пирролидин-2-онов, основанный на одnoreакторной конденсации 5-оксопирролидин-3-карбоновых кислот, карбодиимидазола и бензамидоксимов, а также представлены результаты компьютерного моделирования их биологической активности.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали в таблетках KBr на спектрофотометре IR-75. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записывали на приборе Varian VXR-400 (200 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления соединений **9a–e**, **10a–e** определяли на приборе фирмы Buchi (Швейцария), модель В-520. ТСХ-Контроль прохождения реакций и чистоты продуктов осуществляли на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ, с использованием  $\text{CHCl}_3$  в качестве элюента. Элементный анализ на содержание азота проводили по методу Дюма.

Жидкостную хромато-масс-спектрометрию для соединения **10e** проводили на приборе PE SCIEX API 150EX (детекторы UV (254 нм) и ELSD).

**1-Фенил-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (4)**. В колбу емкостью 100 мл помещают 13.95 г (150 ммоль) анилина **1** и 19.50 г (150 ммоль) итаконовой кислоты **3** и нагревают 2 ч при 115–120 °С. При этом кристаллическая масса плавится с выделением пузырьков. К концу реакции выделение пузырьков прекращается и по стенкам колбы стекают капельки воды. Горячий раствор вливают в 20 мл воды со льдом и образующийся органический слой растирают стеклянной палочкой до кристаллизации. Продукт отфильтровывают, промывают на фильтре 100 мл холодной воды. Для дальнейшей очистки полученную 5-оксопирролидин-3-карбоновую кислоту при нагревании растворяют в 100 мл 10% раствора NaOH и кипятят 10 мин с 2–3 г активированного угля. Уголь отфильтровывают, промывают 15–20 мл горячей воды, маточный раствор охлаждают, подкисляют HCl до кислой реакции на конго. Выделившийся продукт **4**

отфильтровывают и промывают холодной водой до нейтральной реакции, т. пл. 168–169 °С, выход 54%.

**1-(4-Метилфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (5).** Из *n*-толуидина **2** и кислоты **3** получают аналогично соединение **5** с т. пл. 182–183 °С, выход 67%.

**2-Метилбензамидоксим (7b).** В колбу емкостью 150 мл помещают 100 мл этилового спирта, растворяют в нем 13.90 г (200 ммоль) NH<sub>2</sub>OH·HCl, 11.20 г (200 ммоль) KOH, а затем прибавляют 17.55 г (150 ммоль) 2-метилбензонитрила (**6b**). Реакционную смесь кипятят 4–5 ч. По окончании реакции (контроль по ТСХ) смесь выливают в стакан, содержащий 200 мл воды со льдом. Целевой продукт выпадает в виде кристаллического осадка, его отфильтровывают, промывают на фильтре холодной водой и сушат. Получают бензамидоксим **7b** с т. пл. 142–143 °С, выход 68%.

**Бензамидоксимы 7c–e** получают аналогично из соответствующих бензонитрилов (т. пл., выход): **7c** – 116–117 °С, 70%; **7d** – 89–90 °С, 53%; **7e** – 105 °С, 89%.

**Бензамидоксим 7a.** Реакционную смесь дополнительно разбавляют 100 мл воды, экстрагируют этилацетатом (3 × 50 мл), органическую фракцию сушат MgSO<sub>4</sub>, отгоняют в вакууме растворитель, остаток обрабатывают гексаном и растирают стеклянной палочкой. Получают бензамидоксим **7a**, который не выпадает в виде кристаллического осадка, с т. пл. 79–80 °С, выход 48%.

**1-Фенил-4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-2-он (9a).** К раствору 0.205 г (1 ммоль) соединения **4** в 3 мл сухого ДМФА прибавляют 0.195 г (1.2 ммоль) КДИ **8** и выдерживают 20 мин при 50 °С. К образовавшемуся имидазолу кислоты прибавляют 0.164 г (1.2 ммоль) бензамидоксима **7a** и смесь выдерживают 30 мин при 80 °С. Затем температуру реакционной смеси повышают до 110 °С и выдерживают еще 3 ч. По окончании реакции смесь разбавляют 10 мл воды, выпавший твердый продукт **9a** отфильтровывают, промывают на фильтре водой и сушат.

**Целевые продукты 9b–e, 10a–e** получают аналогично при использовании соответствующей комбинации исходных 1-арил-5-оксопирролидин-3-карбоновых кислот **4,5** и бензамидоксимов **7a–e**.

Указанная методика позволяет синтезировать аналитически чистые 4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-2-оны **9a–e, 10a–e**.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. С. Детистов, И. А. Журавель, В. Д. Орлов, *Вестн. ХНУ*, **38**, № 770, вып. 15, 232 (2007).
2. L. Jensen, F. Watjen, T. Honore, *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, **45**, 209 (1988).
3. W. R. Tully, C. R. Gardner, R. J. Gillespie, R. J. Westwood, *J. Med. Chem.*, **34**, 2060 (1991).
4. F. Watjen, R. Baker, M. Engelstoft, *J. Med. Chem.*, **32**, 2282 (1989).
5. K. Andersen, A. Jorgensen, C. Braestrup, *Eur. J. Med. Chem.*, **29**, 393 (1994).
6. K. E. Andersen, B. F. Lundt, A. S. Jorgensen, *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 417 (1996).
7. G. D. Diana, P. Rudewicz, D. C. Pevear, *J. Med. Chem.*, **38**, 1355 (1995).
8. M. D. Mashkovski, S. D. Sokolov, S. M. Vinogradova, S. D. Yuzhakov, V. N. Yermakova, *Drugs Fut.*, **22**, 499 (1997).
9. K. Miyata, N. Imanishi, M. Ohta, T. Mase, T. Suzuki, Y. Nagakura, K. Iwaoka, H. Nakahara, *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 120 (1999).

10. T. Biftu, G. B. Liang, D. D. Feng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 1431 (2000).
11. R. Antunes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 3071 (1998).
12. J. Castañer, J. Prous, N. Mealy, *Drugs Fut.*, **19**, 111 (1994).
13. J. Prous, A. Graul, R. M. Castañer, *Drugs Fut.*, **18**, 18 (1993).
14. R. Schmiechen, J. Mulzer, R. Zuhse, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **31**, 870 (1992).
15. F. Mailland, G. Coppi, G. Signorelli, *Drugs Fut.*, **16**, 1096 (1991).
16. C. Walker, C. Boer, L. Mazzoni, E. Bacher, T. H. Keller, F. W. Joachim Demnitz, K. Bray-French, T. Müller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 3229 (1998).
17. T. H. Keller, *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 1009 (2001).
18. A. Graul, M. Tracy, J. Castañer, *Drugs Fut.*, **22**, 639 (1997).
19. R. W. Naismith, M. R. Frierson III, S. Wong, S. J. Lee, *Drugs Fut.*, **17**, 871 (1992).
20. G. Pifferi, M. Pinza, *Farmaco*, **32**, 602 (1977).
21. C. Antonino, P. Giancarlo, P. Giovanni, P. Giovanni, *J. Chem. Res. Miniprint*, **8**, 1772 (1989).
22. *Синтезы гетероциклических соединений*, Из-во АН АрмССР, Ереван, 1964, вып. 6, с. 82.
23. Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, Химия, Москва, 1968, с. 375.
24. G. B. Liang, D. D. Feng, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6627 (1996).
25. T. L. Deegan, T. J. Nitz, D. Cebzanov, D. E. Pufko, J. A. Porco Jr., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 209 (1999).
26. S. Chiou, H. J. Shine, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 125 (1989).
27. D. A. Filimonov, V. V. Poroikov, in *Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Use*, Oxford, BIOS Scientific Publishers, 1996, p. 47.
28. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, A. P. Boudunova, *Automatic Documentation and Mathematical Linguistics*, **27**, 40 (1993).

Харьковский национальный университет  
им. В. Н. Каразина, Харьков 61077, Украина  
e-mail: orlov@univer.kharkov.ua

Поступило 01.02.2008