

СИНТЕЗ 3,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВ С СУЛЬФОАМИДНЫМ ФРАГМЕНТОМ В СУПЕРОСНОВНОЙ СИСТЕМЕ *t*-BuONa/ДМАА

Ю.А. Ефимова¹, А.А. Шетнев², О.А. Гасилина¹, М.В. Тарасенко², М.К. Корсаков²

¹Кафедра органической химии, Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина, Садовническая, 33, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 115035

E-mail: julia.efimova.555@gmail.com, o.rogova@yspu.org

²Центр трансфера фармацевтических технологий имени М.В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Республиканская, 108, Ярославль, Российская Федерация, 150000

E-mail: a.shetnev@yspu.org, mkarunnaya@mail.ru, m.korsakov@yspu.org

*Предложен усовершенствованный метод синтеза 3,5-дизамещенных-1,2,4-оксадиазолов с сульфонамидным фрагментом. Разработанный нами ранее метод для синтеза целевых 1,2,4-оксадиазолов, который предполагает реакцию в суперосновной среде NaOH / ДМСО, имеет ряд ограничений. Усовершенствованная методика синтеза включает взаимодействие амидоксимов с эфирами карбоновых кислот в среде *t*-BuONa/ДМАА при комнатной температуре в течение 8-18 ч. Достоинствами данного метода является возможность проведения реакции в более широком температурном диапазоне (за счет замены растворителя с ДМСО на ДМАА), а также отсутствие протекания побочных процессов гидролиза для чувствительных к нему субстратов. Возможности метода продемонстрированы на примере синтеза 9 новых 1,2,4-оксадиазолов, содержащих разнообразные заместители в 3 положении ($R = 2\text{-ClPh}$, $3\text{-C}_2\text{H}_5\text{C(O)NH-Ph}$, $i\text{Pr}$, Ph , тиофен, 4-Me-тиофен , 4-OMe-Ph , Pu , 2-толил) и в 5 положении гетероциклического кольца ($R = 4\text{-SO}_2\text{NH}_2\text{-Ph}$, $2\text{-OMe-4-SO}_2\text{NH}_2\text{-фенил}$). Синтезированная с хорошими и приемлемыми выходами (35-89%) серия 3,5-дизамещенных-1,2,4-оксадиазолов представляет интерес для медицинской химии в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний (таких как синдром Паркинсона и болезнь Альцгеймера) за счет ингибирования фермента моноаминоксидазы-Б. Также полученные соединения могут быть полезны в качестве противоглаукомных и противораковых агентов за счет ингибирования фермента карбоангидразы I, II, IX, XII изоформ. Структура и чистота новых гетероциклических производных подтверждена методами ¹H и ¹³C ядерного магнитного резонанса и масс-спектрометрии. Планируется исследование биологических свойств синтезированных соединений на клеточной и животной модели глаукомы.*

Ключевые слова: гетероциклы, 1,2,4-оксадиазолы, сульфонамиды, амидоксимы, эфиры карбоновых кислот, основной катализ

SYNTHESIS OF 3,5-DISUBSTITUTED-1,2,4-OXADIAZOLES WITH A SULFONAMIDE MOIETY IN THE SUPERBASIC *t*-BuONa/DMAA SYSTEM

J.A. Efimova¹, A.A. Shetnev², O.A. Gasilina¹, M.V. Tarasenko², M.K. Korsakov²

¹Department of organic chemistry, Russian State University named after A. N. Kosygin, Sadovnicheskaya, 33, str. 1, Moscow, Russia, 115035

E-mail: julia.efimova.555@gmail.com, o.rogova@yspu.org

²Pharmaceutical Technology Transfer Center, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Republikanskaya, 108, Yaroslavl, Russia, 150000

E-mail: a.shetnev@yspu.org, mkarunnaya@mail.ru, m.korsakov@yspu.org

*The improved method for the synthesis of 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles with a sulfonamide fragment is proposed. The previously developed method for the synthesis of target 1,2,4-oxadiazoles, which involves the reaction in the superbasic NaOH / DMSO medium, has a number of disadvantages. The improved synthesis technique includes the interaction of amidoximes with carboxylic acid esters in the *t*-BuONa / DMAA medium. The reaction proceeds at room temperature for 8-18 h. The advantages of this method are the ability to carry out the reaction over a wide temperature range (by replacing the solvent from DMSO with DMAA), as well as the absence of side hydrolysis processes for sensitive substrates. The potential of the method is demonstrated by the example of the synthesis of 9 new 1,2,4-oxadiazole derivatives containing various substituents in the 3 position (R = 2-ClPh, 3-C₂H₅C(O)NH-Ph, *i*Pr, Ph, thiophene, 4-Me-thiophene, 4-OMe-Ph, Py, 2-tolyl) and at the 5-position of the 1,2,4-oxadiazole ring (R = 4-SO₂NH₂-Ph, 2-OMe-4-SO₂NH₂-phenyl). The series of 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles synthesized in good yields (35-89%) is interesting for medicinal chemistry as potential drugs for the treatment of neurodegenerative diseases (such as Parkinson's syndrome and Alzheimer's disease) by inhibiting the enzyme monoamine oxidase-B. Also, the obtained compounds can be useful as antiglaucoma and anticancer agents by inhibiting the enzyme carbonic anhydrase I, II, IX, XII isoforms. The structure and purity of the new heterocyclic derivatives were confirmed by ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance and mass spectrometry. It is planned to study the biological properties of the synthesized compounds on cellular and animal models of glaucoma.*

Key words: heterocycles, 1,2,4-oxadiazoles, sulfonamides, amidoximes, carboxylic acid esters, basic catalysis

Для цитирования:

Ефимова Ю.А., Шетнев А.А., Гасилина О.А., Тарасенко М.В., Корсаков М.К. Синтез 3,5-дизамещенных-1,2,4-оксадиазолов с сульфонамидным фрагментом в суперосновной системе *t*-BuONa/DMAA. *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва)*. 2022. Т. LXVI. № 2. С. 39–45. DOI: 10.6060/rcj.2022662.7.

For citation:

Efimova J.A., Shetnev A.A., Gasilina O.A., Tarasenko M.V., Korsakov M.K. Synthesis of 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles with a sulfonamide moiety in the superbasic *t*-BuONa/DMAA system. *Ros. Khim. Zh.* 2022. V. 66. N 2. P. 39–45. DOI: 10.6060/rcj.2022662.7.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования в области химии гетероциклической системы 1,2,4-оксадиазола и ее свойств проводятся уже более 100 лет и остаются актуальными и по сей день. Это связано с широким применением данных соединений в первую очередь в медицинской химии. Производные 1,2,4-оксадиазола являются компонентами многих лекарственных средств, демонстрируют противотуберкулезную, противовирусную, противогрибковую, антибактериальную, антидиабетическую и другие виды активности [1–5]. Наши предшествующие исследования показали, что 1,2,4-оксадиазолы, содержащие первичный сульфонамидный фрагмент, могут выступать селективными ингибиторами человеческой карбоангидразы (hCA) I, II, IX, XII изоформ, что позволяет рассматривать данные соединения в качестве лекарственных кандидатов для лечения рака и глаукомы [6]. Также актуальным направлением применения 3,5-дизамещенных-1,2,4-оксадиазолов с сульфонамидной группой является область нейродегенеративных заболеваний. Нами был успешно синтезирован ряд таких соединений

[7], некоторые из которых оказались перспективными лекарственными кандидатами для создания средства для купирования симптомов синдрома Паркинсона по пути ингибирования фермента моноаминоксидазы-Б (МАО-Б), проявляя наномолярную активность и превосходя уже существующие на рынке препараты.

Конденсация amidоксимов с карбоновыми кислотами и их производными – хорошо известный и простой путь к получению 1,2,4-оксадиазола [8–12]. В частности, разработанный нами однореакторный метод позволяет конструировать целевые гетероциклические системы уже при комнатной температуре в суперосновной среде NaOH/DMCO [13, 19–22]. Однако, такая методика имеет ряд ограничений и не применима в условиях низких температур и при участии чувствительных к водным щелочам субстратов. В данной работе мы задались целью убрать эти недостатки и продемонстрировать возможности метода при синтезе серии востребованных в медицинской химии 3,5-дизамещенных-1,2,4-оксадиазолов с первичным сульфонамидным фрагментом.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Исходные нитрилы, реагенты и растворители («Aldrich», «Acros») являются коммерчески доступными и были использованы без предварительной очистки. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР зарегистрированы на спектрометре Varian 400 Unity Plus, растворители: ДМСО- d_6 или CDCl_3 . В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов были выбраны сигналы остаточных протонов растворителя в ^1H ЯМР (δH 2.50 м.д.) или ^{13}C ЯМР (δC 39.5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана, форма сигналов с – синглет, д – дублет, т – триплет, дд – дублет дублетов, тд – триплет дублетов, м – мультиплет. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker Daltonics MicrOTOF-II, метод ионизации – электрораспыление (ESI), температура источника ионизации – 180 °С, элюент – метанол. Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения «Büchi M-560». Для анализа реакционных масс и контроля за ходом реакции использовали метод ТСХ на пластинах Silufol-254 с использованием следующего элюента: толуол:ацетон:петролейный эфир, 60:100:100.

Стартовые амидоксимины 2a-i были получены из соответствующих нитрилов известным методом [14, 15–19].

Общая методика синтеза соединений 4a-k.

К раствору амидоксимины **1** (0,001 моль) и эфира карбоновой кислоты **2** (0,0015 моль) в ДМАА (1 мл) добавляли *t*-BuONa (0,06 г, 0,0015 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре требуемое время (ход реакции контролировали методом ТСХ). Реакционную смесь разбавляли холодной водой (20 мл). Полученный осадок фильтровали, промывали водой (15 мл) и сушили на воздухе при 50 °С.

4-(3-(2-Хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-метоксибензолсульфонамид (4a) Выход 60%. Кристаллическое вещество белого цвета, т. пл. 196–198 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 8.52 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, Ar), 8.09 (дд, $J = 8.8, 2.3$ Гц, 1H, Ar), 7.99 (дд, $J = 7.5, 1.4$ Гц, 1H, Ar), 7.72 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.64 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.60 – 7.51 (м, 2H, Ar), 7.46 (с, 2H, NH_2), 4.06 (с, 3H, OCH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 174.0, 167.0, 160.8, 137.1, 133.1, 132.7, 132.3, 131.3, 129.6, 128.2, 125.9, 114.1, 112.5, 57.4. МС (ЭИ, m/z): вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.0310; найдено 366.0319.

N-(3-(5-(2-Метокси-4-сульфамойлфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пропионамид (4b) Выход 65%. Кристаллическое вещество белого

цвета, т. пл. 242–244 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 10.14 (с, 1H, NH), 8.47 (с, 1H, Ar), 8.38 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 8.09 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.79 (дд, $J = 15.4, 7.9$ Гц, 2H, Ar), 7.64 (с, 2H, NH_2), 7.52 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 2.37 (кв., $J = 7.6$ Гц, 2H, CH_2), 1.11 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 174.5, 172.8, 168.1, 160.8, 140.6, 137.0, 132.7, 130.2, 129.5, 126.9, 122.3, 122.0, 118.0, 114.1, 112.7, 57.4, 30.0, 10.0. МС (ЭИ, m/z): вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.1071; найдено 403.1091.

4-(3-Изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензолсульфонамид (4c) Выход 35%. Кристаллическое вещество бежевого цвета, т. пл. 184–186 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 8.41 (с, 1H, Ar), 8.04 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, Ar), 7.48 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, Ar), 7.41 (с, 2H, NH_2), 4.01 (с, 3H, OCH_3), 3.22 – 3.09 (м, 1H, CH), 1.33 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, CH_3, CH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 175.0, 173.8, 160.6, 136.9, 132.4, 129.4, 114.0, 113.0, 57.3, 26.5, 20.8. МС (ЭИ, m/z): вычислено $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.0856; найдено 297.0839.

3-Метокси-4-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензолсульфонамид (4d) Выход 75%. Кристаллическое вещество бежевого цвета, т. пл. 209–211 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 8.54 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, Ar), 8.13 – 8.06 (м, 3H, Ar), 7.61 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H, Ar), 7.52 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, Ar), 7.46 (с, 2H, NH_2), 4.06 (с, 3H, OCH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 174.5, 168.1, 160.8, 137.0, 132.7, 132.1, 129.8, 129.5, 127.6, 126.6, 114.1, 112.7, 57.4. МС (ЭИ, m/z): вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332.0700; найдено 332.0711.

3-Метокси-4-(3-(тиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензолсульфонамид (4e) Выход 73%. Кристаллическое вещество бежевого цвета, т. пл. 212–214 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 8.50 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, Ar), 8.09 (дд, $J = 8.9, 2.4$ Гц, 1H, Ar), 7.90 (дд, $J = 11.4, 3.8$ Гц, 2H, Th), 7.52 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, Ar), 7.46 (с, 2H, NH_2), 7.32 – 7.28 (м, 1H, Th), 4.05 (с, 3H, OCH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 174.4, 164.3, 160.8, 137.0, 132.8, 131.3, 130.5, 129.5, 129.1, 127.7, 114.1, 112.5, 57.4. МС (ЭИ, m/z): вычислено $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.0264; найдено 338.0280.

3-Метокси-4-(3-(5-метилтиофен-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензолсульфонамид (4f) Выход 68%. Кристаллическое вещество бежевого цвета, т. пл. 222–224 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 8.48 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, Ar), 8.07 (дд, $J = 8.9, 2.4$ Гц, 1H, Ar), 7.69 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, Th), 7.50 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, Th), 7.32 (с, 2H, NH_2), 6.99 (с, 1H, Ar), 4.03 (с, 3H, OCH_3), 2.55 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР

(100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 174.2, 164.8, 160.8, 145.2, 137.0, 132.7, 130.8, 129.5, 127.5, 125.2, 114.1, 112.5, 57.4, 15.6. МС (ЭИ, m/z): вычислено $C_{14}H_{14}N_3O_4S_2$ $[M+H]^+$ 352.0420; найдено 351.0401.

(3-(4-Метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензолсульфонамид (4g) Выход 82%. Кристаллическое вещество бежевого цвета, т. пл. 198–200 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 8.37 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 8.08 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 8.05 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.63 (с, 2H, NH₂), 7.16 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 3.86 (с, 3H, OCH₃). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м.д.: 174.11, 168.19, 161.93, 147.86, 128.88, 128.72, 126.78, 126.17, 118.22, 114.75, 55.46. МС (ЭИ, m/z): вычислено $C_{15}H_{14}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 332.0700 найдено 332.0686.

(3-(5-(4-Сульфамойлфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)пропионамид (4h) Выход 74%. Кристаллическое вещество бежевого цвета, т. пл. > 255 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 10.14 (с, 1H, NH), 8.47 (с, 1H, Ar), 8.38 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 8.09 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.81 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.76 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.64 (с, 2H, NH₂), 7.52 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 2.37 (к, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH₂), 1.11 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH₃). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 174.44, 172.41, 168.52, 147.93, 140.23, 129.81, 128.77, 126.84, 126.37, 126.12, 122.01, 121.55, 117.49, 29.60, 9.59. МС (ЭИ, m/z): вычислено $C_{17}H_{16}N_4O_4S$ $[M+H]^+$ 373.0965; найдено 373.0950.

3-Метокси-4-(3-пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензолсульфонамид (4i) Выход 64%. Кристаллическое вещество бежевого цвета, т. пл. > 255 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 8.80 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H, Py), 8.57 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, Py), 8.18 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 8.09 (дд, $J = 8.9, 2.3$ Гц, 1H, Ar), 8.05 (дд, $J = 7.8, 1.8$ Гц, 1H, Ar), 7.64 (ддд, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Гц, 1H, Py), 7.52 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, Ar), 7.39 (с, 2H, NH₂), 4.06 (с, 3H, OCH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 174.97, 168.44, 161.01, 151.03, 146.34, 138.43, 137.34, 132.94, 129.81, 126.87, 124.14, 114.33, 57.64. МС (ЭИ, m/z): вычислено $C_{14}H_{13}N_4O_4S$ $[M+H]^+$ 333.0652; найдено 333.0663.

Метокси-4-(3-(*o*-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензолсульфонамид (4j) Выход 84%. Кристаллическое вещество бежевого цвета, т. пл. 178–180 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 8.54 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, Ar), 8.09 (дд, $J = 8.9, 2.4$ Гц, 1H, Ar), 8.01 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.56 – 7.35 (м, 6H, Ar, NH₂), 4.06 (с, 3H, OCH₃), 2.61 (с, 3H, CH₃). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 173.04, 168.32, 160.34, 137.63, 136.64, 132.18, 131.51, 131.01, 129.84, 129.12, 126.33, 125.51, 113.65, 112.35, 56.95,

21.60. МС (ЭИ, m/z): вычислено $C_{16}H_{16}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 346.0856; найдено 346.0876.

3-Метокси-4-(3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)бензолсульфонамид (4k) Выход 89%. Кристаллическое вещество бежевого цвета, т. пл. 219–221 °С. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 8.52 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, Ar), 8.08 (дд, $J = 8.9, 2.5$ Гц, 1H, Ar), 8.04 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.50 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, Ar), 7.37 (с, 2H, NH₂), 7.14 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 4.05 (с, 3H, OCH₃), 3.85 (с, 3H, OCH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 174.39, 168.08, 162.51, 160.92, 137.40, 132.76, 129.69, 129.51, 119.06, 115.39, 114.23, 113.07, 57.58, 56.12. МС (ЭИ, m/z): вычислено $C_{16}H_{16}N_3O_5S$ $[M+H]^+$ 362.0805; найдено 362.0814.

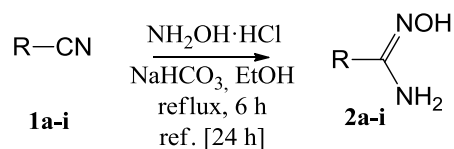
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенная нами ранее методика получения 3,5-дизамещенных-1,2,4-оксадиазолов [13, 19–22] имеет много достоинств, среди которых: дешевизна реагентов, мягкие условия (реакция проводится при комнатной температуре), высокая скорость реакции, легкость выделения целевых продуктов и возможность использования широкого круга реагентов. Однако, описанная реакция имеет и ряд ограничений. Среди них узкий температурный диапазон проведения реакции (т.к. ДМСО кристаллизуется при 18,5 °С), а также наличие в реакционной среде гидроксид ионов, способных вступать в побочные реакции с чувствительными субстратами.

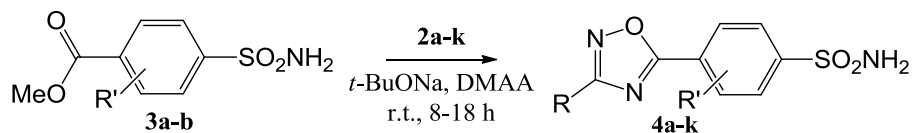
С целью усовершенствования данного метода нами было предложено использовать ДМАА, как растворитель, что позволило проводить реакции при низких температурах, а также использовать *t*-BuONa – основание, которое в отсутствие воды в реакционной среде не вызывает протекания побочных процессов гидролиза.

Исходные амидоксимы **2a-i** были получены непосредственно из соответствующих нитрилов **1a-i** с использованием гидросиламина путём кипячения в течение 6 ч в этаноле в соответствии с известной методикой [14].

Полученные соединения ацилировались метиловыми эфирами карбоновых кислот ($R'COOMe$ **3a-b**) в системе *t*-BuONa/ДМАА и циклизовались в целевые 1,2,4-оксадиазолы **4a-k**. В сравнении с системой NaOH/ДМСО реакция метиловых эфиров **3a-b** с амидоксимами **2a-i** в среде ДМАА протекала в 2–3 раза медленнее и требовала более длительной выдержки при комнатной температуре (8–18 ч).



2a: R = 2-ClPh, 70%, **2b:** R = 3-C₂H₅C(O)NH-Ph, 45%, **2c:** R = iPr, 81%, **2d:** R = Ph, 65%,
2e: R = thiophene, 82%, **2f:** R = 4-Me-thiophene, 89% **2g:** R = 4-OMe-Ph, 73%, **2h:** R = 2-Py, 80%,
2i: R = 2-tolyl, 76%



3a: R = H, **3b:** R = 2-OMe

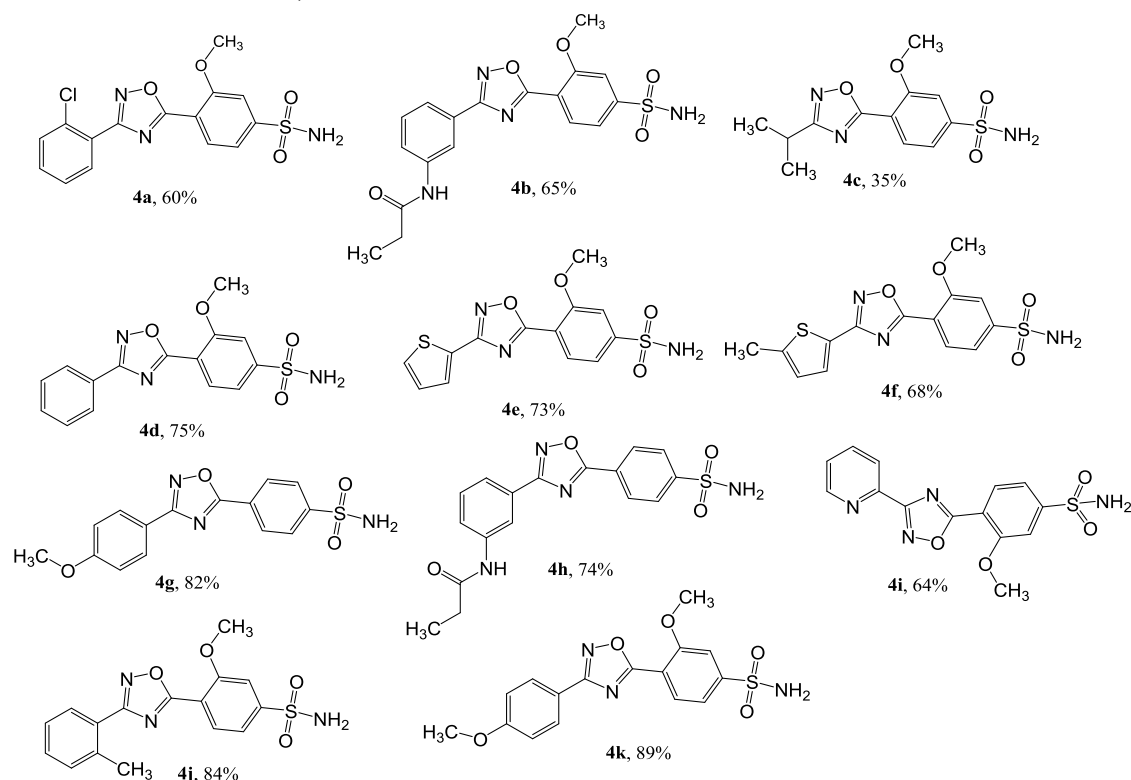


Схема. Синтез 1,2,4-оксадиазолов **4a-k**

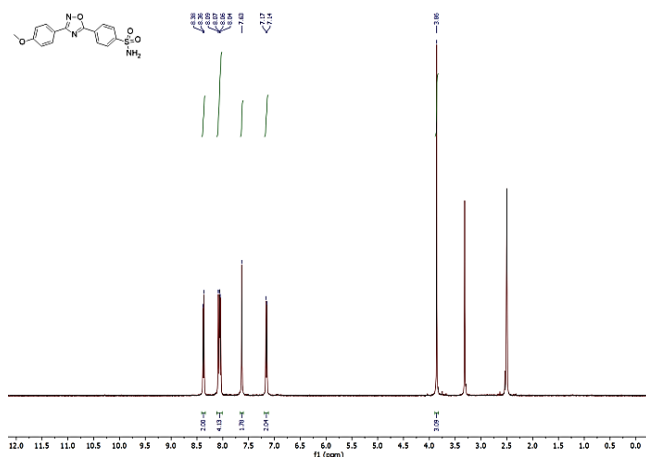


Рис. 1. ¹H ЯМР спектр соединения **4g**

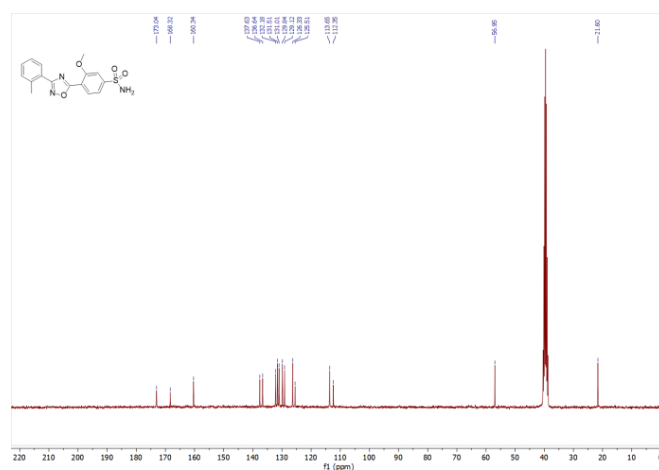


Рис. 2. ¹³C ЯМР спектр соединения **4j**

В ^1H ЯМР спектрах характерный сигнал протонов первичного сульфонамидного фрагмента выходит в области 7.32 – 7.64 м.д. Сигналы ароматических протонов находятся в области 8.57 – 6.99 м.д. Характерной особенностью углеродных ^{13}C ЯМР спектров является наличие двух сигналов углеродов оксадиазольного цикла в районе 173 – 175 и 164 – 168 м.д. На рис. 1, 2 приведены примеры спектров синтезированных соединений.

Возможное практическое применение полученных соединений **4a-k** было спрогнозировано с помощью программы PASS [23]. Таким образом, все описанные структуры, вероятно, могли бы проявлять следующие фармакологические свойства: в основном – лечение отторжения трансплантата и лечение аутоиммунных заболеваний (таблица).

Таблица

Результаты скрининга соединений 4a-k в программе PASS

№	Pa ^a	Pi ^b	Активность
4a	0,673	0,004	Лечение отторжения трансплантата
4b	0,652	0,004	Лечение отторжения трансплантата
4c	0,547	0,009	Субстрат CYP2D15
4d	0,741	0,004	Лечение отторжения трансплантата
4e	0,651	0,031	Антагонист рецепторов анафилатоксина
4f	0,650	0,004	Лечение отторжения трансплантата
4g	0,650	0,004	Лечение отторжения трансплантата
	0,702	0,006	Лечение аутоиммунных заболеваний
4h	0,724	0,004	Лечение отторжения трансплантата
	0,633	0,010	Лечение аутоиммунных заболеваний
4i	0,651	0,024	Ингибитор фталат-4,5-диоксигеназы
	0,636	0,004	Лечение отторжения трансплантата
4j	0,709	0,004	Лечение отторжения трансплантата
	0,624	0,010	Лечение аутоиммунных заболеваний
4k	0,731	0,004	Лечение отторжения трансплантата
	0,652	0,009	Лечение аутоиммунных заболеваний

^a Pa - вероятность проявления активности

^b Pi - вероятность отсутствия активности

ВЫВОДЫ

Возможности усовершенствованной методики синтеза 3,5-дизамещенных-1,2,4-оксадиазолов с использованием системы *t*-BuONa/ДМАА продемонстрированы на примере успешного синтеза с выходами 35-89% серии из девяти потенциально активных лекарственных кандидатов для лечения глаукомы и онкологических заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства просвещения Российской Федерации в рамках государственного задания № 073-00077-21-02 на выполнение научных исследований по теме "Разработка инновационного лекарственного средства для лечения открытоугольной глаукомы путем селективного ингибирования карбоангидразы II" (№ реестровой записи 730000Ф.99.1.БВ10АА00006).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. *Gudipati R., Anreddy R. N. R., Manda S.* Synthesis, characterization and anticancer activity of certain 3-[4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazole-2-yl)phenylimino]indolin-2-one derivatives. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2011. V. 19. N 3. P. 153–158. DOI: 10.1016/j.jsps.2011.03.002.
2. *Gan X., Hu D., Chen Z., Wang Y., Song B.* Synthesis and antiviral evaluation of novel 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole-chalcone conjugates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. V. 27. N 18. P. 4298–4301. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.08.038.
3. *Rane R.A., Gutte S.D., Sahu N.U.* Synthesis and evaluation of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives of marine bromopyrrole alkaloids as antimicrobial agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. V. 22. N 20. P. 6429–6432. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.08.061.
4. *Rajak H., Agarawal A., Parmar P., Thakur B.S., Veerasamy R., Sharma P. C., Kharya M.D.* 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazole as surface recognition moiety: Design and synthesis of novel hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. V. 21. N 19. P. 5735–5738. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.08.022.
5. *Vaidya A., Jain S., Jain P.* Synthesis and Biological Activities of Oxadiazole Derivatives: A Review. *Mini Rev. Med. Chem.* 2016. V. 16. N 10. P. 825–845. DOI: 10.2174/1389557516666160211120835.
6. *Krasavin M., Shetnev A., Sharonova T., Baykov S., Kalinin S., Nocentini A., Sharoyko V., Poli G., Tuccinardi T., Presnukhina S., Tennikova T.B., Supuran C. T.* Continued exploration of 1,2,4-oxadiazole periphery for carbonic anhydrase-targeting primary arene sulfonamides: Discovery of subnanomolar inhibitors of membrane-bound hCA IX isoform that selectively kill cancer cells in hypoxic environment. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. V. 164. P. 92–105. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.12.049.

7. Shetnev A., Shlener R., Efimova J., Ivanovskii S., Tarasov A., Petzer A., Petzer J.P. 1,3,4-Oxadiazol-2-ylbenzenesulfonamides as privileged structures for the inhibition of monoamine oxidase B. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2019. V. 29. N 21. P. 126677. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.126677.
8. Amarasinghe Kande K. D., Matthew M.B., Srivastava A., Gray J.L. One-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acid esters and amidoximes using potassium carbonate. *Tetrahedron Lett.* 2006, V. 47. N 22. P. 3629–3631. DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.03.155.
9. Augustine J.K., V., Hegde S.G., Alagarsamy P. An Efficient Catalyst for the Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles from Amidoximes and Organic Nitriles. *J. Org. Chem.* 2009. V. 74. N 15. P. 5640–5643. DOI: 10.1021/jo900818h.
10. Deegan T.L., Nitz T.J., Cebzanov D., Pufko D.E., Porco Jr J.A. Parallel synthesis of 1,2,4-oxadiazoles using CDI activation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999. V. 9. N 2. P. 209–212. DOI: 10.1016/s0960-894x(98)00712-4.
11. Howe R.K., Schleppek F.M. Nitrile oxide cycloaddition routes to 2-(isoxazolyl)-benzoates and 2-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoates. *J. Heterocyclic Chem.* 1982. V. 19. N 4. P. 721–726. DOI: 10.1002/jhet.5570190404.
12. Nishiwaki N., Kobi K., Hirao S., Sawayama J., Saigo K., Ise Y., Okajima Y., Ariga M. Inverse electron-demand 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide with common nitriles leading to 3-functionalized 1,2,4-oxadiazoles. *Org. Biomol. Chem.* 2011. V. 9. N 19. P. 6750–6754. DOI: 10.1039/C1OB05682D.
13. Baykov S., Sharonova T., Shetnev A., Rozhkov S., Kalinin S., & Smirnov A. V. The first one-pot ambient-temperature synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and carboxylic acid esters. 2017. *Tetrahedron.* V. 73. N 7. P. 945–951. DOI: 10.1016/j.tet.2017.01.007.
14. Srivastava R.M., Pereira M.C., Faustino W.W.M., Coutinho K., dos Anjos J.V., de Melo S.J. Synthesis, mechanism of formation, and molecular orbital calculations of arylamidoximes. *Monatsh. Chem.* 2009. V. 140. N 11. P. 1319–1324. DOI: 10.1007/s00706-009-0186-7.
15. Koch U., Attenni B., Malancona S., Colarusso S., Conte I., Di Filippo M., Harper S., Pacini B., Giomini C., Thomas S., Incitti I., Tomei L., De Francesco R., Altamura S., Matassa V., Narjes F. 2-(2-Thienyl)-5,6-dihydroxy-4-carboxypyrimidines as inhibitors of the hepatitis C virus NS5B polymerase: discovery, SAR, modeling, and mutagenesis. *J. Med. Chem.* 2006. V. 49. N 5. P. 1693–1705. DOI: 10.1021/jm051064t.
16. Yang Chu-Ting, Han J., Liu J., Gu M., Li Yi, Wen J., Yu Hai-Zhu, 144 Hu S., Wang X. «One-pot» synthesis of amidoxime via Pd-catalyzed cyanation and amidoximation. *Org. Biomol. Chem.* 2015. V. 13. N 9. P. 2541 – 2545. DOI: 10.1039/C4OB02456G.
17. Wang Z., Zhang H., Jabeen F., Gopinathan-Pillai G., Arami J.A., Killian B.J., Stiegler K.D., Yudewitz D.S., Thiemann P.L., Turk J.D., Zhou W., Steel P.J., Hall C.D., Katritzky A.R. Synthesis and Properties of Energetic 1,2,4-Oxadiazoles. *Eur. J. Org. Chem.* 2015. V. 2015. N 34. P. 7468 – 7474. DOI: 10.1002/ejoc.201501056.
18. Lin C.C., Hsieh T.-H., Liao P.-Y., Liao Z.-Y., Chang C.-W., Shih Y.-C., Yeh W.-H., Chien T.-C. Practical Synthesis of N-Substituted Cyanamides via Tiemann Rearrangement of Amidoximes. *Org. Lett.* 2014. V. 16. N 3. P. 892–895. DOI: 10.1021/ol403645y.
19. Baykov S., Sharonova T., Osipyan A., Rozhkov S., Shetnev A., Smirnov A. A Convenient and Mild Method for 1,2,4-Oxadiazole Preparation: Cyclodehydration of O-Acylamidoximes in the Superbase System MOH/DMSO. *Tetrahedron Lett.* 2016. V. 57. N 26. P. 2898–2900. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.05.071.
20. Baykov S., Sharonova T., Shetnev A., Rozhkov S., Kalinin S., Smirnov A.V. The first onepot ambient-temperature synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and carboxylic acid esters. *Tetrahedron.* 2017. V. 73. N 7. P. 945–951. DOI: 10.1016/j.tet.2017.01.007.
21. Tarasenko M., Duderin N., Sharonova T., Baykov S., Shetnev A., Smirnov A. Room temperature synthesis of pharmaceutically important carboxylic acids bearing the 1,2,4-oxadiazole moiety. *Tetrahedron Lett.* 2017. V. 58. N 37. P. 3672–3677. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.08.020.
22. Sharonova T., Pankrat'eva V., Savko P., Baykov S., Shetnev A. Facile Room-Temperature Assembly of the 1,2,4-Oxadiazole Core from Readily Available Amidoximes and Carboxylic Acids. *Tetrahedron Lett.* 2018. V. 59. N 29. P. 2824–2827. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.06.019.
23. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Glorizova T.A., Lagunin A.A., Druzhilovskiy D.S., Rudik A.V., Stolbov L.A., Dmitriev A.V., Tarasova O.A., Ivanov S.M., Pogodina P.V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 2019. V. 68. P. 2143–2154. DOI: 10.1007/s11172-019-2683-0.

Поступила в редакцию 22.04.2022
Принята к опубликованию 17.05.2022

Received 22.04.2022
Accepted 17.05.2022