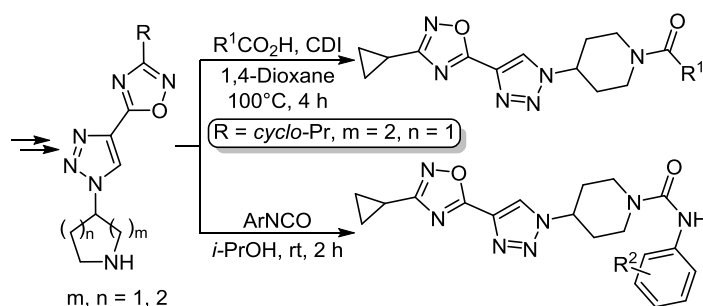


## Синтез и противомикробная активность производных 5-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазола

Константин Ю. Кроленко<sup>1\*</sup>, Сергей В. Власов<sup>1</sup>, Ирина А. Журавель<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный фармацевтический университет,  
ул. Пушкинская, 53, Харьков 61002, Украина; e-mail: krolenko.ky@gmail.com

Поступило 20.06.2016  
Принято после доработки 22.08.2016



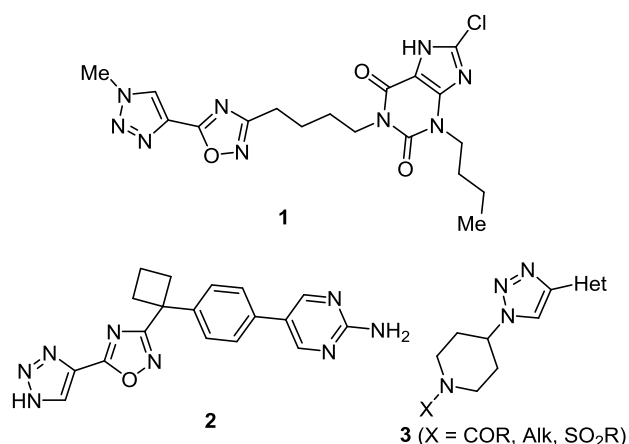
Получены новые соединения с высокой противомикробной активностью, которые содержат 5-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазольный фрагмент, модифицированный пиперидиновым или пирролидиновым циклом. Для данных соединений проведен анализ зависимости структура–действие относительно их антимикробной активности.

**Ключевые слова:** 1,2,3-триазол, пиперидиновый цикл, пирролидиновый цикл, антимикробная активность, ацилирование.

В литературе описаны соединения, содержащие 5-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазольный фрагмент с незамещенным положением 5 триазольного цикла.<sup>1,2</sup> Некоторые из них перспективны в терапии сердечно-сосудистых заболеваний<sup>3</sup> (соединение **1**, рис. 1), ревматоидного артрита<sup>4</sup> (соединение **2**, рис. 1) и эпилепсии,<sup>5</sup> более упоминаний о данной системе гетероциклов в доступных нам литературных источниках не найдено. Согласно недавним работам, опубликованным Сангшетти и др.,<sup>6–11</sup> замещенные 4-(4-гетарил-1,2,3-триазол-1-ил)пиперидины (соединения с общей формулой **3**, рис. 1) проявляют значительную противогрибковую активность. Следует также отметить, что азольные соединения, включая полигетероциклические, используются в качестве эффективных лигандов для получения активных палладиевых катализаторов реакций кросс-сочетания в водных средах.<sup>12–16</sup> Таким образом, целью представленной работы является увеличение разнообразия заместителей 5-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазольного фрагмента и исследование биологической активности полученных соединений.

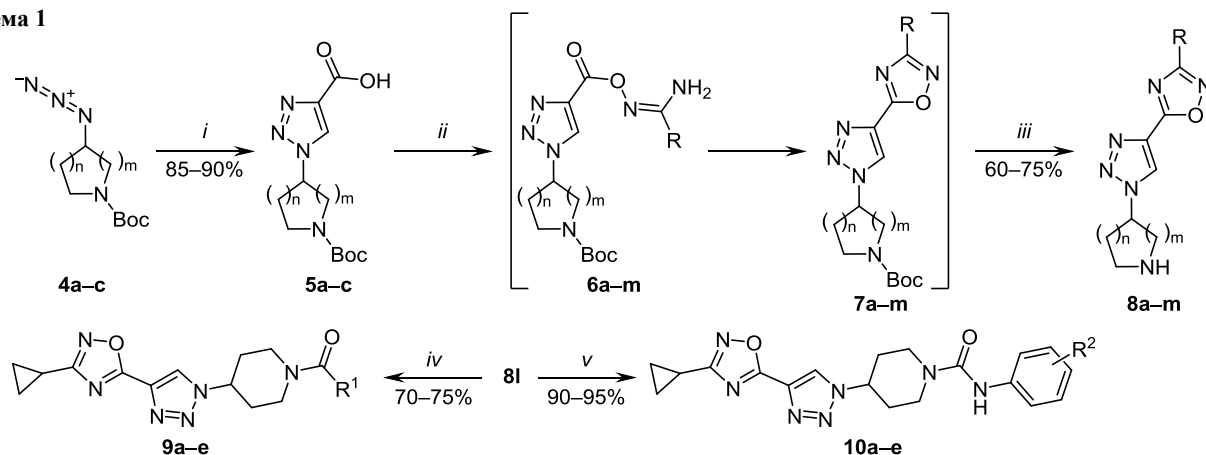
Известно, что, вступая в реакцию гетероциклизации с этилпропиолатом, азиды **4**<sup>8,12,13</sup> образуют этиловые эфиры соответствующих 1-замещенных 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот (схема 1),<sup>8</sup> которые омы-

ляются до кислот **5** в водном растворе гидроксида натрия.<sup>17</sup> Доказательством формирования 1,2,3-триазольного цикла служит появление синглетного сигнала в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H в диапазоне 9.0–9.2 м. д., соответствующего атому водорода в положении 5, а также сигналов в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C при 133 и 126 м. д., которые соответствуют атомам углерода в положениях 5 и 4 триазольного цикла.



**Рисунок 1.** Примеры биологически активных производных 5-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазола.

Схема 1



*i*: 1)  $\text{HC}\equiv\text{CCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $\text{rt}$ , 6 h; 2)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $50\text{--}60^\circ\text{C}$ , 4 h; *ii*:  $\text{RC}(\text{NOH})\text{NH}_2$ ,  $\text{CDI}$ , 1,4-dioxane,  $\Delta$ , 4 h; *iii*:  $\text{TFA}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $50\text{--}55^\circ\text{C}$ , 3–4 h; *iv*:  $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ ;  $\text{CDI}$ , 1,4-dioxane,  $\Delta$ , 3 h; *v*:  $\text{R}^2\text{C}_6\text{H}_4\text{NCO}$ ,  $i\text{-PrOH}$ ,  $\text{rt}$ , 2 h

**4a**, **5a**, **6–8 a–e**  $n = 1$ ,  $m = 1$ ; **4b**, **5b**, **6–8 f–j**  $n = 2$ ,  $m = 1$ ; **4c**, **5c**, **6–8 k–m**  $n = 1$ ,  $m = 2$ ;

**6–8 a**, **6–8 f**  $\text{R} = \text{Et}$ ; **6–8 b**, **6–8 g**, **6–8 k**  $\text{R} = i\text{-Pr}$ ; **6–8 c**, **6–8 h**  $\text{R} = \text{Me}$ ; **6–8 d**, **6–8 i**, **6–8 l**  $\text{R} = \text{cyclo-Pr}$ ; **6–8 e**, **6–8 j**, **6–8 m**  $\text{R} = \text{Ph}$ ;

**9 a**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ , **b**  $\text{R}^1 = 5\text{-Br-2-FC}_6\text{H}_3$ , **c**  $\text{R}^1 = 2\text{-methylpyridin-5-yl}$ , **d**  $\text{R}^1 = 3\text{-bromopyridin-4-yl}$ , **e**  $\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ;

**10 a**  $\text{R}^2 = \text{H}$ , **b**  $\text{R}^2 = 3\text{-Cl-4-F}$ , **c**  $\text{R}^2 = 2\text{-Cl}$ , **d**  $\text{R}^2 = 2\text{-Et}$ , **e**  $\text{R}^2 = 4\text{-Et}$

Формирование 1,2,4-оксадиазольного цикла в положении 4 1,2,3-триазольного фрагмента осуществляли с помощью активирующего реагента 1,1'-карбонилдиимидзола (CDI). В литературе существуют данные о механизме формирования 1,2,4-оксадиазольного цикла с участием имидазолидов карбоновых кислот.<sup>18</sup> В нашем случае мы предполагаем аналогичный механизм, когда на первой стадии генерируются имидазолиды 1-замещенных 1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот, которые образуют продукты *O*-ацилирования соответствующих amidоксимонов **6**. В условиях проведения реакции эти промежуточные продукты не выделяются, а подвергаются дальнейшей циклодегидратации с образованием 1,2,4-оксадиазольного цикла. Защитная *Boc*-группа ряда соединений **7** снималась в присутствии трифторуксусной кислоты (TFA) в метаноле.

Таким образом, полученный ряд соединений **8** представляет собой новый ансамбль гетероциклов, не описанный ранее в литературе. Вторичная аминогруппа в структуре соединений **8** дает возможность получения различных амидов, сульфамидов, мочевины, третичных аминов и прочих производных, что важно для создания комбинаторных библиотек на основе полученных полигетероциклических соединений.

Так, реакцией ацилирования соединения **8l** нами были получены соответствующие амиды **9**. Интересен тот факт, что при наличии заместителя в *орто*-положении ацильного фрагмента  $\text{R}^1$  ряда соединений **9** возникающие ввиду заторможения амидного вращения ротамеры различимы в условиях записи спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . Так, в спектре соединения **9d** один из протонов пиперидинового цикла в вицинальном положении относительно гетероатома экранируется атомом брома. Данное явление приводит к появлению дополнительного сигнала при 4.27–4.39 м. д. с сохранением сигнала при 3.62–3.92 м. д., характерного для всего ряда соединений **9a–e**; суммарная интегральная интен-

сивность обоих сигналов при этом соответствует сигналу одного протона. Аналогичное удвоение сигналов наблюдается и в ароматической области спектра, например протон в положении 5 пиридинового цикла проявляется в виде двух дублетов при 7.45 и 7.57 м. д. суммарной интегральной интенсивностью в один протон, в свою очередь протон в положении 5 1,2,3-триазольного цикла также проявляется в виде двух синглетных сигналов при 9.20 и 9.21 м. д. и так во всей молекуле. Аналогичным образом в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  удваиваются и сигналы соответствующих атомов углерода (см. файл сопроводительной информации). В спектре ВЭЖХ-МС соединения **9d** наблюдается один пик с интенсивностью 97.5%, масса молекулярного иона  $[\text{M}+\text{H}]^+$  соответствует предложенной структуре и составляет 445.2 г/моль.

Одним из путей расширения разнообразия соединений **8** был синтез соответствующих арилмочевин **10** при взаимодействии пиперидинового производного **8l** с арилизоцианатами. 2-Пропанол был выбран как удобный растворитель для проведения данного взаимодействия, так как амин **8l** хорошо в нем растворим, а мочевины **10** легко из него кристаллизуются при комнатной температуре. При этом в продуктах реакции не наблюдалось примесей уретанов.

Для всех соединений ряда **10** в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  характерны сигналы 4-[4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидинового скелета, а также сигнал фрагмента  $\text{NHCO}$  в диапазоне 8.1–8.8 м. д. Также в спектрах ЯМР соединения **10b** наблюдается характерное расщепление сигналов, вызванное наличием атома фтора в арилмочевинном фрагменте. Так, например, в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  атомы углерода в *инсо*- и *пара*-положениях относительно атома фтора проявляются в виде характерных дублетов при 152.9 и 138.5 м. д. с константами спин-спинового взаимодействия 241.0 и 2.7 Гц соответственно.

Таблица 1. Противомикробная активность синтезированных соединений **8a–m**, **9a–e**, **10a–e**

Соединение	Зона задержки роста*, мм					
	Грамположительные бактерии			Грамотрицательные бактерии		Грибы
	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)	<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	<i>Proteus vulgaris</i> (ATCC 4636)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>Candida albicans</i> (ATCC 885/653)
<b>8a</b>	0	14	0	13	15	13
<b>8b</b>	0	17	0	17	13	14
<b>8c</b>	0	12	0	12	15	14
<b>8d</b>	0	16	0	14	14	14
<b>8e</b>	17	15	0	14	15	14
<b>8f</b>	15	13	14	14	15	14
<b>8g</b>	14	13	14	14	15	14
<b>8h</b>	13	18	17	14	15	14
<b>8i</b>	16	14	14	13	14	15
<b>8j</b>	16	12	15	14	15	14
<b>8k</b>	14	16	16	14	15	14
<b>8l</b>	17	15	14	14	14	14
<b>8m</b>	14	15	15	14	14	14
<b>9a</b>	16	19	14	15	16	15
<b>9b</b>	16	18	15	14	16	15
<b>9c</b>	16	19	15	15	17	15
<b>9d</b>	15	20	14	15	16	15
<b>9e</b>	16	21	16	15	18	16
<b>10a</b>	16	20	17	16	18	15
<b>10b</b>	22	23	21	17	19	19
<b>10c</b>	22	24	20	18	20	19
<b>10d</b>	22	25	21	19	21	20
<b>10e</b>	23	25	22	20	23	20
Метронидазол	14	16	14	0	0	14
Синтомицин	14	17	17	17	17	0

\* Среднее значение для 3 экспериментов.

Для всех полученных соединений были проведены исследования на наличие противомикробной активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям и грибам (табл. 1). Согласно полученным данным соединения **8**, **9** и **10** проявляют умеренную активность по отношению к грибам. Также результаты эксперимента показали, что 3-алкил(арил)-5-(1-пирролидин-3-ил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазолы **8a–e** не обладают антибактериальной активностью по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. У соединений **8f–m**, содержащих пиперидиновый цикл, наблюдается умеренная активность по отношению к тем же штаммам микроорганизмов. Интересен тот факт, что природа заместителя в пиперидиновом цикле ряда соединений **9**, **10** играет существенную роль в наличии антибактериального эффекта исследуемого образца. В ходе эксперимента было установлено, что амиды **9** по биологической активности не превосходят соединения **8f–m**, а воздействие несимметричных мочевины **10** на тест-штаммы бактерий значительно превышает воздействие препаратов сравнения. Анализируя полученные данные и зависимость активности от структуры для рассматриваемого ряда соединений, можно утверждать, что введение фрагмента арил-

мочевины в 4-[4-(3-алкил(арил)-1,2,4-оксадиозол-5-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидины позволяет получать соединения с антибактериальной активностью, перспективные для разработки новых антибактериальных препаратов.

Таким образом, нами был осуществлен синтез новых, не описанных ранее в литературе соединений, тем самым расширен ряд 5-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазолов с незамещенным положением 5 триазольного цикла. Исследования в условиях проведения экспериментов *in vitro* подтверждают практическую ценность полученных соединений. По результатам микробиологического исследования синтезированных соединений установлено, что введение карбамидного фрагмента в пиперидиновый цикл повышает противомикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на спектрометрах Varian Mercury-200 (200 МГц, соединения **8a–k,m**), Varian Mercury-400 (400 МГц, соединения **5a–c**, **9b,e**, **10a–e**) и Bruker Avance DRX 500 (500 МГц, соединения **8l**, **9a,c,d**), спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  – на спектрометрах Varian Gemini-300 (75 МГц, соединения **8a–k,m**), Varian

Mercury-400 (100 МГц соединения **9b,e**, **10a,c**) и Bruker Avance DRX 500 (125 МГц соединения **5a–c**, **8l**, **9a,c,d**, **10b,d,e**), растворитель ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры соединений **8a–k,m** записаны на комплексе приборов ВЭЖХ-МС Applied Biosystems (Shimadzu 10-AV LC, автоматическая подача образца прибором Gilson-215, масс-спектрометр API 150EX, детекторы UV (215 и 254 нм) и ELS, колонка Luna-C18, Phenomenex, 5 см × 2 мм, ионизация электрораспылением). Хромато-масс-спектры соединений **8l**, **9a–e**, **10a–e** записаны на приборе Agilent 1100 HPLC с диодной матрицей и масс-детектором (Agilent LC-MSD SL), колонка Zorbax SB-C18 (4.6 мм × 15 мм) с химической ионизацией при атмосферном давлении. Элементный анализ выполнен на приборе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены на приборе Кофлера. Тонкослойная хроматография проведена на алюминиевых пластинах, покрытых силикагелем (Merck, Kiesgel 60 F-254). Все растворители и реагенты коммерческие.

Синтез *трет*-бутиловых эфиров 3-азидопирролидин-1-карбоновой (**4a**), 3-азидопиперидин-1-карбоновой (**4b**) и 4-азидопиперидин-1-карбоновой (**4c**) кислот осуществлен по опубликованным ранее методикам.<sup>8,12,13</sup>

**Синтез 1-замещенных 1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновых кислот 5a–c** (общая методика). В течение 6 ч при комнатной температуре перемешивают 45.0 ммоль соответствующего азидо **4**, 4.8 мл (47.3 ммоль) этилпропиолата и 1.71 г (9.0 ммоль) иодида меди(I) в 150 мл ацетонитрила. Конверсию субстрата контролируют методом ТСХ (элюент гексан–EtOAc, 8:1), по исчезновении исходных азидов **4** реакцию смесь фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, к остатку добавляют 2.16 г (54.0 ммоль) гидроксида натрия и перемешивают в 150 мл воды при 50–60 °С в течение 4 ч. Прохождение реакции гидролиза контролируют методом ТСХ (элюент гексан–EtOAc, 2:1). По исчезновении исходных эфиров реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и подкисляют водным раствором соляной кислоты до значения pH 2, выпавший осадок отфильтровывают и сушат при температуре 60 °С.

**1-[1-(Трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (5a)**. Выход 87%. Белый порошок. Т. пл. 173–174 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.38 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.29–2.47 (2H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 3.43 (2H, с) и 3.61–3.86 (2H, м, 2,5-CH<sub>2</sub>); 5.28 (1H, уш. с, 3-CH); 8.75 (1H, с, Н-5 триазол); 13.07 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 28.5; 30.8; 31.6; 44.4; 44.6; 51.5; 51.6; 59.0; 59.7; 79.2; 128.5; 140.3; 153.9; 162.1. Масс-спектр, *m/z*: 283 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 50.79; Н 6.19; N 20.10. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 51.06; Н 6.43; N 19.85.

**1-[1-(Трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (5b)**. Выход 85%. Бежевый порошок. Т. пл. 169–170 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.36 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.45–1.56 (1H, м), 1.68–1.79 (1H, м), 1.99–2.25 (2H, м), 2.96–3.20 (1H, м), 3.20–3.84 (2H, м) и 3.84–4.28 (1H, м, 2,4,5,6-CH<sub>2</sub>); 4.61 (1H, уш. с, 3-CH); 8.73 (1H, с, Н-5 триазол); 13.06 (1H, с,

ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 23.0; 28.4; 29.8; 43.0; 48.5; 56.2; 79.7; 128.3; 140.0; 154.1; 162.1. Масс-спектр, *m/z*: 297 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 53.01; Н 7.13; N 18.71. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 52.69; Н 6.80; N 18.91.

**1-[1-(Трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (5c)**. Выход 90%. Бежевый порошок. Т. пл. 194–195 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.40 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.77–2.01 (2H, м) и 1.95–2.15 (2H, м, 3,5-CH<sub>2</sub>); 2.93 (2H, с) и 3.93–4.19 (2H, м, 2,6-CH<sub>2</sub>); 4.75 (1H, т, *J* = 11.3, 4-CH); 8.77 (1H, с, Н-5 триазол); 13.03 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 28.5; 32.0; 42.6; 57.9; 79.4; 127.7; 140.2; 154.2; 162.2. Масс-спектр, *m/z*: 297 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 52.81; Н 6.54; N 19.22. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 52.69; Н 6.80; N 18.91.

**Синтез 3-алкил(арил)-5-(1-пирролидин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,4-оксадиазолов 8a–e и 3(4)-[4-(3-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидинов 8d–m** (общая методика). При 75 °С в течение 30 мин перемешивают 35.0 ммоль соответствующей кислоты **5** и 6.52 г (40.3 ммоль) 1,1'-карбонилдимидазола в 150 мл безводного 1,4-диоксана, по окончании выделения пузырьков углекислого газа добавляют 40.3 ммоль соответствующего алкил(арил)-амидоксима и перемешивают при интенсивном кипении в течение 4 ч. Реакционную среду упаривают в вакууме, растворяют остаток в 200 мл хлороформа и промывают органический слой водой (3 × 100 мл), затем просушивают над безводным сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 200 мл метанола, добавляют 20 мл трифторуксусной кислоты и перемешивают при температуре 50–55 °С, конверсию субстрата контролируют методом ТСХ (элюент гексан–EtOAc, 1:1). По окончании реакции растворитель упаривают досуха, добавляют 100 мл 20% водного раствора карбоната калия, а продукт экстрагируют дихлорметаном (3 × 100 мл). Объединенные фракции упаривают досуха в вакууме, продукт выделяют хроматографически (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 7:3).

**5-[1-(Пирролидин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3-этил-1,2,4-оксадиазол (8a)**. Выход 62%. Коричневый порошок. Т. пл. 88–90 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.25 (3H, т, *J* = 7.6, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.00–2.20 (1H, м) и 2.30 (1H, д, т, *J* = 14.3, *J* = 7.0, 4-CH<sub>2</sub>); 2.77 (2H, к, *J* = 7.6, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.73–2.90 (1H, м) и 2.99–3.28 (4H, м, 1-NH, 2,5-CH<sub>2</sub>); 5.13–5.29 (1H, м, 3-CH); 9.11 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 11.6; 19.4; 33.7; 46.1; 54.3; 62.0; 126.7; 133.5; 168.9; 172.0. Масс-спектр, *m/z*: 235 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 51.39; Н 5.81; N 36.03. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: С 51.27; Н 6.02; N 35.88.

**3-Изопропил-5-[1-(пирролидин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол (8b)**. Выход 71%. Светлокоричневая жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.27 (6H, д, д, *J* = 6.9, *J* = 3.5, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.00–2.20 (1H, м) и 2.21–2.41 (1H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 2.74–2.93 (1H, м) и 2.98–3.30 (5H, м, 1-NH, 2,5-CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5.13–5.28 (1H, м, 3-CH); 9.12 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.7; 26.5; 33.7; 46.1; 54.3; 62.0; 126.7; 133.6; 168.9; 175.4. Масс-спектр, *m/z*: 249 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 53.52;

H 6.86; N 34.13. C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 53.21; H 6.50; N 33.85.

**3-Метил-5-[1-(пирролидин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-1,2,4-оксадиазол (8с).** Выход 64%. Коричневый порошок. Т. пл. 100–102 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.02–2.19 (1H, м) и 2.22–2.33 (1H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 2.39 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.78–2.91 (1H, м) и 2.99–3.30 (4H, 1-NH, 2,5-CH<sub>2</sub>); 5.15–5.26 (1H, м, 3-CH); 9.10 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 11.5; 33.7; 46.2; 54.3; 62.0; 126.8; 133.4; 167.8; 168.9. Масс-спектр, *m/z*: 221 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 48.82; H 5.67; N 37.79. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 49.08; H 5.49; N 38.16.

**5-[1-(Пирролидин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол (8d).** Выход 62%. Светло-коричневая жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.93–1.00 (2H, м) и 1.03–1.13 (2H, м, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2.02–2.38 (3H, м, 4-CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2.84 (1H, д, *J* = 15.4, *J* = 9.2) и 3.00–3.30 (4H, м, 1-NH, 2,5-CH<sub>2</sub>); 5.12–5.26 (1H, м, 3-CH); 9.07 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 6.8; 8.0; 33.7; 46.2; 54.3; 62.0; 126.7; 133.5; 168.9; 172.7. Масс-спектр, *m/z*: 247 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 54.00; H 5.41; N 33.79. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 53.65; H 5.73; N 34.13.

**5-[1-(Пирролидин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (8е).** Выход 70%. Светло-коричневый порошок. Т. пл. 147–149 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.03–2.22 (1H, м) и 2.23–2.42 (1H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 2.76–2.95 (1H, м) и 3.01–3.19 (4H, 1-NH, 2,5-CH<sub>2</sub>); 5.16–5.31 (1H, м, 3-CH); 7.54–7.64 (3H, м, Н Ph); 7.92–8.15 (2H, м, Н Ph); 9.21 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 33.7; 46.2; 54.3; 62.1; 126.3; 127.1; 127.5; 129.7; 132.2; 133.4; 168.5; 169.6. Масс-спектр, *m/z*: 283 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 59.38; H 5.37; N 30.12. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 59.56; H 5.00; N 29.77.

**3-[4-(3-Этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин (8f).** Выход 73%. Коричневый порошок. Т. пл. 53–55 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.26 (3H, т, *J* = 7.5, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.35–1.80 (3H, м), 1.83–2.27 (3H, м) и 2.83–2.92 (2H, м, 2,4,5,6-CH<sub>2</sub>); 2.77 (2H, к, *J* = 7.6, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.48–4.69 (1H, м, 3-CH); 9.16 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 11.6; 19.4; 25.4; 31.0; 45.6; 51.6; 58.5; 126.8; 133.2; 168.9; 172.0. Масс-спектр, *m/z*: 249 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 52.90; H 6.13; N 34.14. C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 53.21; H 6.50; N 33.85.

**3-[4-(3-Изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин (8g).** Выход 65%. Коричневый порошок. Т. пл. 73–75 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.29 (6H, д, *J* = 6.2, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.41–1.80 (3H, м), 1.89–2.26 (3H, м), и 2.82–2.93 (2H, м, 2,4,5,6-CH<sub>2</sub>); 3.07–3.16 (1H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4.53–4.63 (1H, м, 3-CH); 9.17 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.7; 25.4; 26.5; 31.0; 45.6; 51.6; 58.4; 126.8; 133.2; 168.9; 175.4. Масс-спектр, *m/z*: 263 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 55.30; H 7.18; N 31.87. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 54.95; H 6.92; N 32.04.

**3-[4-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин (8h).** Выход 69%. Коричневый порошок. Т. пл. 123–125 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.42–

2.70 (2H, м), 1.87–2.18 (2H, м), 2.78–2.94 (2H, м) и 3.08–3.38 (2H, м, 2,4,5,6-CH<sub>2</sub>); 2.39 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.53–4.63 (1H, м, 3-CH); 9.16 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 12.3; 25.5; 31.1; 45.6; 51.7; 58.2; 125.1; 135.2; 162.3; 177.8. Масс-спектр, *m/z*: 235 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 50.95; H 6.28; N 36.17. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 51.27; H 6.02; N 35.88.

**3-[4-(3-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин (8i).** Выход 73%. Коричневый порошок. Т. пл. 120–122 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.93–1.00 (2H, м) и 1.02–1.12 (2H, м, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 1.39–1.77 (3H, м), 1.82–2.26 (3H, м), 2.74–2.96 (2H, м) и 3.16–3.18 (1H, м, 2,4,5,6-CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 4.50–4.63 (1H, м, 3-CH); 9.14 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 6.8; 8.0; 25.3; 31.0; 45.6; 51.5; 58.4; 126.9; 133.1; 168.9; 172.7. Масс-спектр, *m/z*: 261 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 54.99; H 5.94; N 32.61. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 55.37; H 6.20; N 32.29.

**3-[4-(3-Фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин (8j).** Выход 67%. Коричневый порошок. Т. пл. 135–137 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.33–1.81 (3H, м), 1.90–2.30 (3H, м) и 2.74–2.96 (2H, м, 2,4,5,6-CH<sub>2</sub>); 4.53–4.63 (1H, м, 3-CH); 7.54–7.64 (3H, м, Н Ph); 7.98–8.15 (2H, м, Н Ph); 9.27 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 25.4; 31.0; 45.6; 51.7; 58.5; 126.4; 127.2; 127.5; 129.7; 132.2; 133.1; 168.5; 169.6. Масс-спектр, *m/z*: 297 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 61.07; H 5.75; N 27.98. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 60.80; H 5.44; N 28.36.

**4-[4-(3-Изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин (8k).** Выход 75%. Коричневый порошок. Т. пл. 128–130 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.29 (6H, д, *J* = 7.0, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.74–2.17 (4H, м, 3,5-CH<sub>2</sub>); 2.51–2.72 (2H, м) и 3.01–3.24 (3H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2,6-CH<sub>2</sub>); 4.54–4.73 (1H, м, 4-CH); 9.15 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.7; 26.5; 33.6; 45.2; 59.4; 126.4; 133.3; 168.9; 175.3. Масс-спектр, *m/z*: 263 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 55.32; H 7.20; N 31.86. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 54.95; H 6.92; N 32.04.

**4-[4-(3-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин (8l).** Выход 72%. Коричневый порошок. Т. пл. 133–135 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.92–1.01 (2H, м) и 1.05–1.14 (2H, м, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 1.79–1.96 (2H, м) и 2.01–2.11 (2H, м, 3,5-CH<sub>2</sub>); 2.13–2.23 (1H, м, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2.55–2.68 (2H, м) и 2.96–3.13 (2H, м, 2,6-CH<sub>2</sub>); 4.58–4.70 (1H, м, 4-CH); 9.10 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 6.4; 7.5; 33.2; 44.8; 59.0; 126.0; 132.8; 168.5; 172.3. Масс-спектр, *m/z*: 261 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 55.00; H 5.89; N 31.92. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 55.37; H 6.20; N 32.29.

**4-[4-(3-Фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин (8m).** Выход 67%. Коричневый порошок. Т. пл. 159–161 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.76–2.15 (4H, м, 3,5-CH<sub>2</sub>); 2.53–2.68 (2H, м) и 2.96–3.15 (2H, м, 2,6-CH<sub>2</sub>); 4.57–4.77 (1H, м, 4-CH); 7.51–7.67 (3H, м, Н Ph); 7.99–8.13 (2H, м, Н Ph); 9.23 (1H, с, Н-5 триазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 33.7; 45.2; 59.5; 126.4; 126.8; 127.5; 129.7; 132.2; 133.2; 168.5; 169.6. Масс-спектр, *m/z*: 297 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 61.10;

H 5.69; N 28.65. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 60.80; H 5.44; N 28.36.

**Синтез (алкил/арил/гетарил){4-[4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-ил}метанонов 9a–e** (общая методика). При 80 °C в течение 30 мин перемешивают 1.38 ммоль соответствующей карбоновой кислоты и 0.25 г (1.52 ммоль) 1,1'-карбонилдимидазола в 10 мл 1,4-диоксана, после чего добавляют 0.36 г (1.38 ммоль) соединения **81** и перемешивают при температуре 100 °C в течение 3 ч. Конверсию субстрата контролируют методом ТСХ (элюент СНCl<sub>3</sub>–MeOH, 7:3), по окончании реакции растворитель упаривают в вакууме, а продукт выделяют хроматографически (для соединений **9a,b,e** элюент для хроматографии EtOAc, для соединений **9c,d** – СНCl<sub>3</sub>–MeOH, 10:1).

**(Фенил){4-[4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-ил}метанон (9a)**. Выход 71%. Белый порошок. Т. пл. 132–134 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 0.89–1.01 (2H, м) и 1.06–1.18 (2H, м, СН(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 1.99–2.11 (3H, м) и 2.14–2.30 (2H, м, 3,5-СН<sub>2</sub>, СН(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2.99–3.11 (1H, м) и 3.20–3.33 (1H, м) и 3.62–3.78 (1H, м) и 4.49–4.66 (1H, м, 2,6-СН<sub>2</sub>); 4.93–5.05 (1H, м, 4-СН); 7.45 (5H, с, Н Ph); 9.22 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 6.4; 7.6; 31.7; 45.6; 57.8; 126.2; 126.7; 128.5; 129.5; 133.1; 136.0; 168.4; 169.1; 172.3; 186.3. Масс-спектр, m/z: 365 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 62.78; H 5.23; N 22.73. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 62.62; H 5.53; N 23.06.

**(5-Бром-2-фторфенил){4-[4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-ил}метанон (9b)**. Выход 72%. Белый порошок. Т. пл. 180–182 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 0.92–0.99 (2H, м) и 1.06–1.17 (2H, м, СН(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 1.92–2.16 (3H, м) и 2.17–2.31 (2H, м, 3,5-СН<sub>2</sub>, СН(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.01–3.13 (1H, м), 3.26–3.34 (1H, м), 3.62–3.78 (1H, м) и 4.51–4.63 (1H, м, 2,6-СН<sub>2</sub>); 4.91–5.06 (1H, м, 4-СН); 7.32 (1H, т, J = 9.0, Н Ar); 7.66–7.74 (2H, м, Н Ar); 9.20 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (J, Гц): 6.8; 8.0; 31.7; 45.6; 58.0; 117.1 (д, J = 3.0); 118.8 (д, J = 23.1); 126.7; 126.7 (д, J = 20.2); 131.5; 133.5; 134.6 (д, J = 8.3); 157.3 (д, J = 243.6); 162.8; 168.8; 172.8. Масс-спектр, m/z: 461 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 49.23; H 4.21; N 18.49. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 49.47; H 3.93; N 18.22.

**(6-Метилпиперидин-3-ил){4-[4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-ил}метанон (9c)**. Выход 70%. Белый порошок. Т. пл. 168–170 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 0.89–1.01 (2H, м) и 1.05–1.17 (2H, м, СН(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 1.93–2.15 (3H, м) и 2.17–2.33 (2H, м, 3,5-СН<sub>2</sub>, СН(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2.51 (3H, с, СН<sub>3</sub>); 2.95–3.14 (1H, м), 3.18–3.31 (1H, м), 3.54–3.81 (1H, м) и 4.48–4.72 (1H, м, 2,6-СН<sub>2</sub>); 4.90–5.09 (1H, м, 4-СН); 7.35 (1H, д, J = 7.9, Н-5 Py); 7.77 (1H, д, J = 7.9, Н-4 Py); 8.54 (1H, с, Н-2 Py); 9.22 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 6.4; 7.6; 30.4; 31.6; 45.8; 57.7; 122.8; 126.2; 128.9; 133.1; 135.0; 147.0; 159.3; 167.2; 168.4; 172.3. Масс-спектр, m/z: 380 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 59.93; H 5.84; N 26.12. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 60.15; H 5.58; N 25.84.

**(3-Бромпиперидин-4-ил){4-[4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-ил}метанон (9d)**. Выход 75%. Белый порошок. Т. пл. 105–107 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 0.93–0.99 (2H, м) и 1.08–1.15 (2H, м, СН(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 1.96–2.14 (3H, м) и 2.17–2.32 (2H, м, 3,5-СН<sub>2</sub>, СН(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.06–3.15 (1H, м), 3.23–3.30 (1H, м), 3.62–3.92 (0.5H, м), 4.27–4.39 (0.5H, м) и 4.51–4.69 (1H, м, 2,6-СН<sub>2</sub>); 4.89–5.11 (1H, м, 4-СН); 7.45 (д, J = 4.1) и 7.57 (1H, д, J = 4.3, Н-5 Py); 8.64 (0.5H, д, J = 4.3) и 8.67 (0.5H, д, J = 4.6, Н-6 Py); 8.83 (1H, с, Н-2 Py); 9.20 (с) и 9.21 (вместе 1H, с, Н-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 6.4; 7.6; 31.1; 31.4; 31.6; 32.2; 44.6; 45.0; 57.4; 57.5; 116.7; 116.8; 122.2; 122.3; 126.2; 126.4; 133.0; 133.2; 145.0; 145.2; 149.0; 151.7; 164.3; 168.4; 172.3. Масс-спектр, m/z: 445 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 48.91; H 4.13; N 21.89. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 48.66; H 4.08; N 22.07.

**3-Фенил-1-{4-[4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-ил}пропан-1-он (9e)**. Выход 74%. Белый порошок. Т. пл. 126–128 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 0.90–1.00 (2H, м) и 1.06–1.16 (2H, м, СН(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 1.77–2.01 (2H, м) и 2.07–2.27 (3H, м, 3,5-СН<sub>2</sub>, СН(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2.67 (2H, т, J = 7.6, СОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>Ph); 2.73–2.88 (3H, м), 3.19 (1H, т, J = 12.3), 4.00 (1H, д, J = 13.4) и 4.49 (1H, д, J = 12.9, СОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>Ph, 2,6-СН<sub>2</sub>); 4.84–4.95 (1H, м, 4-СН); 7.12–7.21 (1H, м, Н Ar); 7.22–7.31 (4H, м, Н Ar); 9.14 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 6.8; 8.0; 31.2; 32.5; 34.4; 43.9; 58.3; 126.3; 126.7; 128.7; 128.9; 133.4; 141.8; 168.8; 170.4; 172.8. Масс-спектр, m/z: 393 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 63.91; H 5.87; N 21.67. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 64.27; H 6.16; N 21.41.

**Синтез замещенных фениламидов 4-[4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты 10a–e** (общая методика). При комнатной температуре растворяют 0.25 г (0.96 ммоль) соединения **81** в 10 мл 2-пропанола и добавляют 1.10 ммоль соответствующего арилизоцианата, после перемешивают в течение 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают 2-пропанолом.

**N-Фенил-4-[4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксамид (10a)**. Выход 95%. Белый порошок. Т. пл. 185–187 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 0.92–1.00 (2H, м) и 1.06–1.15 (2H, м, СН(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 1.90–2.07 (2H, м) и 2.10–2.25 (3H, м, 3,5-СН<sub>2</sub>, СН(СН<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2.95–3.11 (2H, м), и 4.18–4.34 (2H, м, 2,6-СН<sub>2</sub>); 4.83–4.97 (1H, м, 4-СН); 6.93 (1H, т, J = 7.3, Н Ph); 7.23 (2H, т, J = 7.9, Н Ph); 7.47 (2H, д, J = 7.7, Н Ph); 8.61 (1H, с, NHCO); 9.20 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 6.8; 8.0; 32.1; 43.0; 58.6; 120.1; 122.2; 126.7; 128.7; 133.4; 141.0; 155.2; 168.9; 172.8. Масс-спектр, m/z: 380 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 60.38; H 5.27; N 26.08. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 60.15; H 5.58; N 25.84.

**N-(4-Фтор-3-хлорфенил)-4-[4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксамид (10b)**. Выход 94%. Белый порошок. Т. пл. 172–174 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 0.89–

0.99 (2H, м) и 1.05–1.15 (2H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ); 1.87–2.09 (2H, м) и 2.11–2.25 (3H, м, 3,5- $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ); 2.96–3.17 (2H, м) и 4.14–4.30 (2H, м, 2,6- $\text{CH}_2$ ); 4.82–5.00 (1H, м, 4-CH); 7.28 (1H, т,  $J = 9.1$ , H Ar); 7.37–7.47 (1H, м, H Ar); 7.77 (1H, д, д,  $J = 6.8$ ,  $J = 2.4$ , H Ar); 8.81 (1H, с, NHCO); 9.20 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.9; 8.1; 32.2; 43.1; 58.6; 116.9 (д,  $J = 21.5$ ); 119.2 (д,  $J = 18.2$ ); 120.2 (д,  $J = 6.5$ ); 121.4; 126.7; 133.6; 138.5 (д,  $J = 2.7$ ); 152.9 (д,  $J = 241.0$ ); 155.1; 169.0; 172.8. Масс-спектр,  $m/z$ : 432  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 53.12; Н 4.67; N 22.48.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClFN}_7\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 52.84; Н 4.43; N 22.70.

***N*-(2-Хлорфенил)-4-[4-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиперидин-1-карбоксамид (10c)**. Выход 93%. Белый порошок. Т. пл. 111–113 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.91–1.00 (2H, м) и 1.05–1.17 (2H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ); 1.95–2.10 (2H, м) и 2.14–2.25 (3H, м, 3,5- $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.00–3.18 (2H, м) и 4.15–4.28 (2H, м, 2,6- $\text{CH}_2$ ); 4.84–4.99 (1H, м, 4-CH); 7.14 (1H, т,  $J = 7.7$ , H Ar); 7.29 (1H, т,  $J = 7.7$ , H Ar); 7.45 (1H, д,  $J = 7.7$ , H Ar); 7.50 (1H, д,  $J = 7.7$ , H Ar); 8.32 (1H, с, NHCO); 9.20 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.8; 8.0; 32.1; 43.2; 58.5; 126.1; 126.7; 127.6; 127.7; 128.9; 129.7; 133.4; 137.1; 155.3; 168.9; 172.8. Масс-спектр,  $m/z$ : 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 54.95; Н 5.05; N 23.87.  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 55.14; Н 4.87; N 23.69.

**4-[4-(3-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-*N*-(2-этилфенил)пиперидин-1-карбоксамид (10d)**. Выход 93%. Белый порошок. Т. пл. 169–171 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.92–1.00 (2H, м) и 1.07–1.16 (2H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ); 1.13 (3H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.92–2.07 (2H, м) и 2.13–2.26 (3H, м, 3,5- $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ); 2.58 (2H, к,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.98–3.12 (2H, м) и 4.15–4.28 (2H, м, 2,6- $\text{CH}_2$ ); 4.84–4.96 (1H, м, 4-CH); 7.06–7.24 (4H, м, H Ar); 8.13 (1H, с, NHCO); 9.21 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.9; 8.1; 14.5; 24.3; 32.3; 43.3; 58.8; 125.8; 126.2; 126.8; 127.8; 128.6; 133.5; 137.8; 139.9; 156.4; 169.0; 172.9. Масс-спектр,  $m/z$ : 408  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 62.15; Н 6.29; N 23.79.  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 61.90; Н 6.18; N 24.06.

**4-[4-(3-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-*N*-(4-этилфенил)пиперидин-1-карбоксамид (10e)**. Выход 91%. Белый порошок. Т. пл. 180–182 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.90–1.00 (2H, м) и 1.06–1.18 (2H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ); 1.14 (3H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.91–2.07 (2H, м) и 2.11–2.25 (3H, м, 3,5- $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ); 2.52 (2H, к,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.96–3.11 (2H, м) и 4.14–4.34 (2H, м, 2,6- $\text{CH}_2$ ); 4.80–4.95 (1H, м, 4-CH); 7.06 (2H, д,  $J = 8.2$ , H Ar); 7.37 (2H, д,  $J = 8.5$ , H Ar); 8.53 (1H, с, NHCO); 9.20 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.9; 8.1; 16.3; 28.1; 32.2; 43.1; 58.7; 120.5; 126.8; 128.0; 133.5; 137.7; 138.7; 155.5; 169.0; 172.9. Масс-спектр,  $m/z$ : 408  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: С 61.67; Н 5.90; N 24.28.  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 61.90; Н 6.18; N 24.06.

Исследование противомикробной активности соединений **8a–m**, **9a–e**, **10a–e** проведено методом диффузии в агар (метод "колодцев")<sup>19</sup>. Микробная суспен-

зия микроорганизмов готовится с использованием прибора Densi-La-Meter (производство PLIVA-Lachema, Чехия; длина волны 540 нм). Микробная нагрузка составляет  $10^7$  микробных клеток на 1 мл среды и устанавливается по стандарту Макфарланда.<sup>20</sup> В работу берут 18–24-часовую культуру микроорганизмов. Для исследований используют агар Мюллера–Хинтона. Исследуемые соединения вводят в виде раствора в ДМСО (концентрация 10 мкг/мл) в объеме 0.3 мл, стандартные соединения метронидазол – в виде раствора в ДМСО (30 мкг/мл), синтомицин – в виде раствора в  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мкг/мл). Антибактериальная активность оценивается путем измерения зон задержки роста соответствующего микроорганизма.

Учитывая значения диаметров зон задержки роста для известных антибиотиков по отношению к чувствительным штаммам микроорганизмов, при оценке противомикробной активности соединений применяют следующие критерии: отсутствие зоны задержки роста микроорганизма или зона задержки не превышает 10 мм рассматривается как отсутствие чувствительности микроорганизма к соединению или недостаточная концентрация исследуемого соединения; зона задержки роста диаметром около 10–15 мм – умеренная чувствительность культуры микроорганизма к исследуемому соединению в данной концентрации; зона задержки роста диаметром 16–25 мм – чувствительность микроорганизма к исследуемому соединению; зоны задержки роста, диаметр которых превышал 25 мм, свидетельствуют о высокой чувствительности бактерий к исследуемым соединениям.<sup>19,21</sup>

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и масс-спектры соединений **8a–m**, **9a–e**, **10a–e**, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Авторы благодарны завлабораторией биохимии и биотехнологии Государственного учреждения "Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины" (Харьков), кандидату биологических наук, старшему научному сотруднику Татьяне Павловне Осолодченко за проведение исследования противомикробной активности синтезированных соединений.

#### Список литературы

1. Efimov, I.; Bakulev, V.; Beliaev, N.; Beryozkina, T.; Knippschild, U.; Leban, J.; Zhi-Jin, F.; Eltsov, O.; Slepukhin, P.; Ezhikova, M.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3684.
2. Takahashi, H.; Riether, D.; Bartolozzi, A.; Bosanac, T.; Berger, V.; Binetti, R.; Broadwater, J.; Chen, Z.; Crux, R.; De Lombaert, S.; Dave, R.; Dines, J. A.; Fadra-Khan, T.; Flegg, A.; Garrigou, M.; Hao, M.-H.; Huber, J.; Hutzler, J. M.; Kerr, S.; Kotey, A.; Liu, W.; Lo, H. Y.; Loke, P. L.; Mahaney, P. E.; Morwick, T. M.; Napier, S.; Olague, A.; Pack, E.; Padyana, A. K.; Thomson, D. S.; Tye, H.; Wu, L.; Zindell, R. M.; Abeywardane, A.; Simpson, T. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 1669.

3. Hatley, R. J. D.; Heer, J. P.; Liddle, J.; Mason, A. M.; Pinto, I. L.; Rahman, S. S.; Smith, I. E. D. WO Patent 2007017262.
4. Bartolozzi, A.; Bosanac, T.; Chen, Z.; De Lombaert, S.; Dines, J. A.; Huber, J. D.; Liu, W.; Loke, P. L.; Morwick, T. M.; Olague, A. WO Patent 2012040139.
5. Liu, H.; He, X.; Phillips, D.; Zhu, X.; Yang, K.; Lau, T.; Wu, B.; Xie, Y.; Nguyen, T. N.; Wang, X. WO Patent 2008076754.
6. Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Lett. Drug Des. Discovery* **2010**, 7, 171.
7. Sangshetti, J. N.; Chabukswar, A. R.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 444.
8. Sangshetti, J. N.; Nagawade, R. R.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3564.
9. Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 742.
10. Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1040.
11. Darandale, S. N.; Mulla, N. A.; Pansare, D. N.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 65, 527.
12. Bumagin, N. A.; Zelenkovskii, V. M.; Kletskov, A. V.; Petkevich, S. K.; Dikusar, E. A.; Potkin, V. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, 86, 68. [*Журн. общ. химии* **2016**, 86, 75.]
13. Бумагин, Н.; Поткин, В. *Изв. АН, Сер. хим.* **2016**, 321.
14. Potkin, V. I.; Bumagin, N. A.; Zelenkovskii, V. M.; Petkevich, S. K.; Livantsov, M. V.; Golantsov, N. E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, 84, 1782. [*Журн. общ. химии* **2014**, 84, 1546.]
15. Bumagin, N. A.; Petkevich, S. K.; Kletskov, A. V.; Livantsov, M. V.; Golantsov, N. E.; Potkin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 49, 1515. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 1633.]
16. Potkin, V. I.; Bumagin, N. A.; Petkevich, S. K.; Lyakhov, A. S.; Rudakov, D. A.; Livantsov, M. V.; Golantsov, N. E. *Synthesis* **2012**, 151.
17. Merckx, T.; Verwilt, P.; Dehaen, W. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4237.
18. Deegan, T. L.; Nitz, T. J.; Cebzanov, D.; Pufko, D. E.; Porco, J. A., Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 209.
19. *Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing*; Coyle, M. B., Ed.; American Society for Microbiology: Washington, 2005, p. 29, 39.
20. McFarland, J. *J. Am. Med. Assoc.* **1907**, XLIX, 1176.
21. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*; Twenty-Second Informational Supplement. Document M100-S22; CLSI: Wayne, 2012, vol. 32, no. 3, p. 169.