

Кроленко К. Ю., Власов С. В., Журавель И. А.

## СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-[4-(3-АЛКИЛ-[1,2,4]ОКСАДИАЗОЛ-5-ИЛ)-[1,2,3]ТРИАЗОЛ-1-ИЛ]-ПИПЕРИДИНА

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

E-mail: krolenko.ky@gmail.com

**Цель:** По данным аналитического центра CISI инфекционные заболевания являются одной из основных причин смертности среди детей и взрослых. Так три из десяти основных причин смертности или 16% всех случаев имеют инфекционную природу, поэтому разработка антибактериальных препаратов является крайне актуальной на сегодняшний день. Исследования последних лет<sup>1-3</sup> показывают перспективность использования 1,2,3-триазольного фрагмента в качестве основы для разработки противомикробных препаратов на его основе. Поэтому задачей представленной работы является синтез новых, ранее не описанных в литературе, соединений на основе ацильных производных 4-[4-(3-алкил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-пиперидина с целью проведения дальнейших исследований *in vitro* на наличие противомикробной активности.

**Методы:** Среди основных методов, использовавшихся при выполнении представленной работы, можно выделить методы параллельного жидкофазного комбинаторного синтеза, тонкослойной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии, а также физико-химические методы: ЯМР <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-спектроскопия.

**Результаты:** Исходным веществом для получения изучаемого ряда соединений является 4-N-Вос-пиперидон, который восстанавливается боргидридом натрия в среде этанола. Полученный спирт при взаимодействии с мезилхлоридом образует соответствующий эфир метансульфокислоты. Наличие группы OSO<sub>2</sub>Me в полученной молекуле используется в качестве псевдогалогена в реакции нуклеофильного замещения при получении 4-азидо-1-N-Вос-пиперидина. Далее реакцией Хьюзгена в присутствии этилпропиолата и 0,2 эквивалента CuI в качестве катализатора формируется 1,2,3-триазольный фрагмент. Сложноэфирная группа полученного соединения подвергается щелочному гидролизу с образованием соответствующей кислоты. Далее при нагревании в 1,4-диоксане с 1,1'-карбонилдиимидазолом (КДИ) в качестве каплинг агента генерируется имидазолид 1-(1-N-Вос-пиперидин-4-ил)-1H-[1,2,3]триазол-4-карбоновой кислоты, который используется в качестве ацилирующего агента алкиламидоксимов (R1=Alk). Промежуточный продукт O-ацилирования не выделялся, а подвергался дальнейшей циклизации с образованием 1,2,4-оксадиазольного цикла. Защитная N-Вос группа снимается в среде дихлорметана в присутствии трифторуксусной кислоты. Полученная вторичная аминогруппа была проамидирована рядом алифатических, карбо- и гетероциклических кислот (R2=Alk, Ar, Het), что позволило сформировать ряд образцов для дальнейшего изучения их биологической активности в условиях проведения эксперимента *in vitro*.

Общая схема синтеза ацильных производных 4-[4-(3-алкил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-пиперидина представлена на рисунке 1.

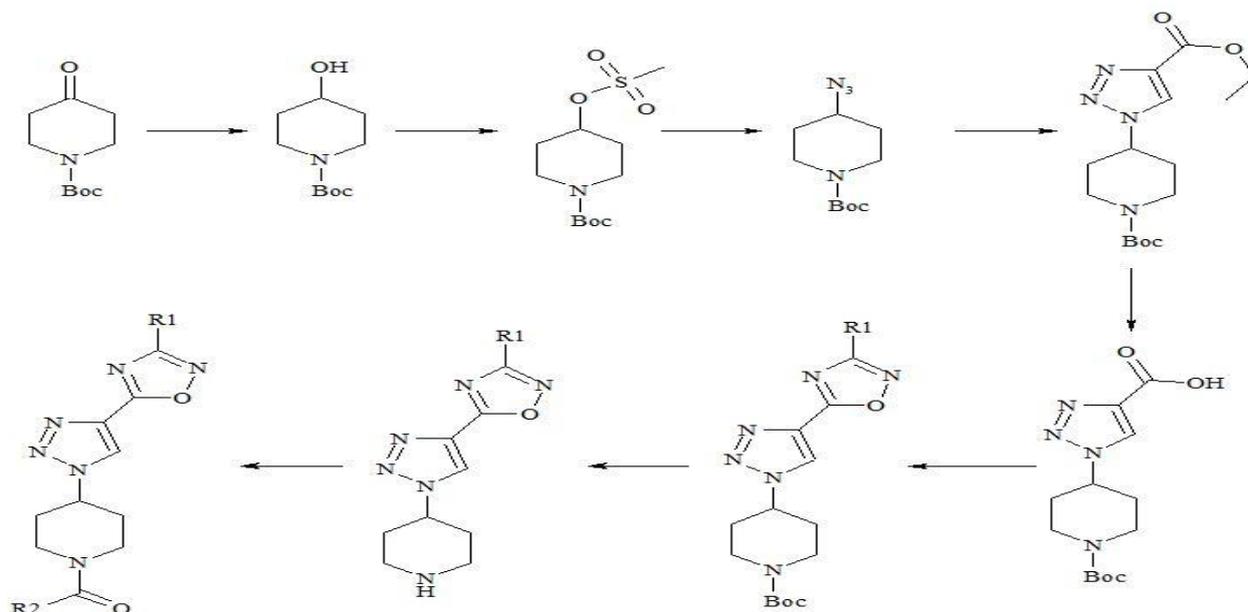


Рис. 1. Общая схема синтеза ацильных производных 4-[4-(3-алкил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-[1,2,3]триазол-1-ил]-пиперидина

**Выводы:** Таким образом, были отработаны методики получения ряда веществ, которые согласно данным литературы проявляют антибактериальную активность по отношению к таким штаммам микроорганизмов, как: *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*.

**Литература:** 1. Holla, B. S.; Mahalinga, M.; Karthikeyan, M. S.; Poojary, B.; Akberali, P. M.; Kumari, N. S. Eur. J. Med. Chem. 2005, 40, - p.1173-1178. 2. Prasad, D.; Aggarwal, N.; Kumar, R.; Nath, M. Indian J. of Chem. B. 2012, 51, - p. 731-738. 3. Zhao, X.; Lu, B. W.; Lu, J. R.; Xin, C. W.; Li, J. F.; Liu, Y. Chin. Chem. Lett. 2012, 23, - p.933-935.