

# СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ БИФЕНИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2020 г. М. В. Тарасенко<sup>а,\*</sup>, С. И. Преснухина<sup>а</sup>, С. В. Байков<sup>б</sup>, А. А. Шетнев<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Центр трансфера фармацевтических технологий имени М. В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет имени К. Д. Ушинского, ул. Республиканская 108, Ярославль, 150000 Россия

<sup>б</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

\*e-mail: mkarunnaya@mail.ru

Поступило в Редакцию 21 апреля 2020 г.

После доработки 21 апреля 2020 г.

Принято к печати 30 апреля 2020 г.

Разработан однореакторный способ получения бифенилкарбонových кислот, содержащих 1,2,4-оксадиазольный цикл, в системе NaOH–DMCO. Результаты *in vitro* экспериментов показали, что синтезированные соединения проявляют антибактериальную активность в отношении чувствительных штаммов *E. coli* и *S. aureus*.

**Ключевые слова:** гетероциклы, ангидриды дикарбонových кислот, основной катализ, антимикробная активность, амидоксимы

DOI: 10.31857/S0044460X20090048

Получение и свойства производных 1,2,4-оксадиазолов в последнее время привлекают большое внимание исследователей из-за широкой востребованности данных гетероциклов как в медицинской химии, так и в материаловедении [1–5]. Например, успешно введены в медицинскую практику такие 1,2,4-оксадиазолсодержащие препараты как аталурен (болезнь Дюшена) [6], азилсартан (лечение гипертонии) [7], опинопон (болезнь Паркинсона) [8], оксоламин (средство против кашля) [9], аменами-вир (терапия ВИЧ) [10], налдемидин (обезболивающее средство) [11].

Одним из приоритетных направлений медицинского приложения 1,2,4-оксадиазолов является поиск новых противобактериальных агентов, в первую очередь, для борьбы с устойчивыми штаммами бактерий [12–20]. Это вызвано тем, что рост резистентности патогенных микроорганизмов к антибактериальным медикаментам представляет глобальную угрозу XXI века [21–26].

Ранее нашей группой был разработан эффективный метод синтеза 1,2,4-оксадиазолов с различной функциональной периферией, основанный

на конденсации амидоксимов с карбонowymi кислотами [27] или их производными [28–31]. Впоследствии данный подход был успешно применен для получения биологически активных производных 1,2,4-оксадиазола [32–36] (в том числе обладающих противомикробной активностью [37]), и ценных с точки зрения медицинской химии синтетических строительных блоков [38, 39].

Ранее нами была описана реакция амидоксимов с ангидридами дикарбонových кислот, которая позволяет за минимальное число стадий и в мягких условиях получать 1,2,4-оксадиазольные системы, содержащие карбоксильную группу [40]. В частности, впервые было получено 1,2,4-оксадиазольное производное 2,2'-бифенилкарбоновой кислоты (схема 1).

Поскольку 2,2'-бифенилдикарбонové кислоты и их производные представляют интерес в качестве потенциальных противомикробных агентов [41–43], мы решили изучить взаимодействие различных ароматических и гетероциклических амидоксимов с дифеновыми ангидридами, а также исследовать антибактериальную активность

Схема 1.

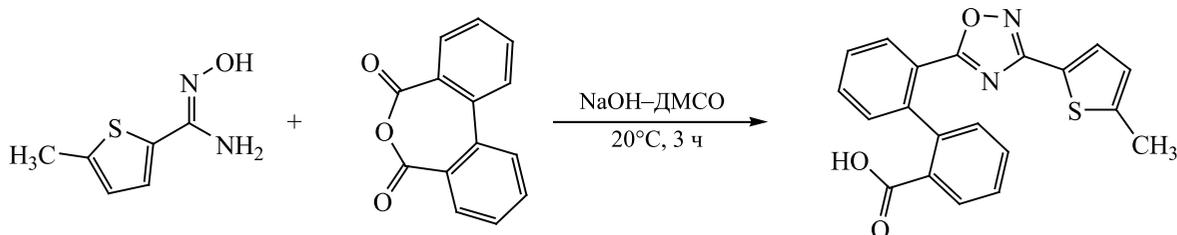
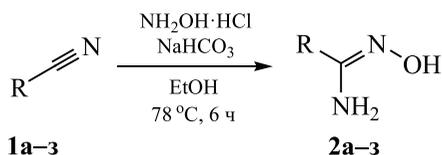


Схема 2.



R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**, 89%), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**, 90%), 4-Py (**в**, 88%), 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**, 78%), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**д**, 96%), 3-Py (**е**, 86%), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**ж**, 98%), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**з**, 87%).

образующихся гибридных структур в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, являющихся примерами важнейших патогенных микроорганизмов.

Амидоксимы **2а–з** были получены обработкой коммерчески доступных нитрилов **1а–з** спиртовым раствором гидроксиламина (схема 2) в соответствии с методикой [44].

Синтез 2,2'-бифенилдикарбоновых кислот **4а–в** проводили из антраниловых кислот **3а–в**, которые сначала переводили в диазониевые соли, а затем

подвергали медь-катализируемому сочетанию (схема 3) по методу, описанному в работе [45].

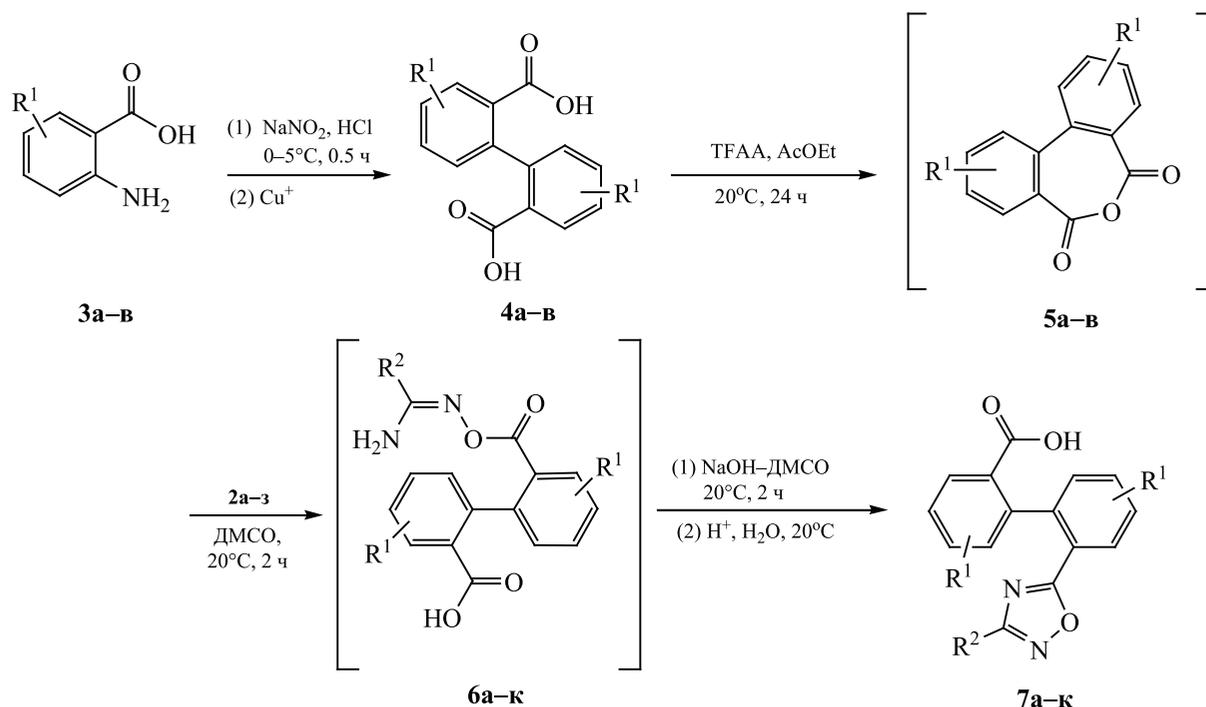
Дифеновые ангидриды **5а–в** получали дегидратацией соответствующих 2,2'-бифенилдикарбоновых кислот **4а–в** под действием ангидрида трифторуксусной кислоты (TFAA) [46] и без выделения вводили в реакцию с амидоксимами **2а–з** (схема 3). Данное взаимодействие протекает в две стадии: на первой происходит O-ацилирование амидоксима **2** с образованием интермедиата **6**, который далее замыкается в 1,2,4-оксадиазол **7** [40]. Вторая стадия этого процесса чувствительна к pH среды и способна катализироваться как кислотами, так и основаниями [47–49], однако методы с использованием последних распространены существенно больше. В своей работе для синтеза целевых 1,2,4-оксадиазолов мы использовали систему NaOH–DMF, так как ранее она доказала свою эффективность на примере реакций амидоксимов с широким кругом карбонильных соединений. Таким образом, взаимодействием амидоксимов **2а–з** с дифеновыми ангидридами **5а–в** нами была получена серия оксадиазол-бифенильных гибридов **7а–к** с выходами 30–92% (схема 3).

Исследование антибактериальной активности проводили методом двойных серийных разведений в соответствии с рекомендациями [60]. Полученные результаты представлены в таблице. Ряд соединений (**7б–е**) не оказывал влияния на рост бактериальных клеток в концентрациях до 200 мкг/мл включительно. Соединения **7ж, з** оказы-

Значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) производных 1,2,4-оксадиазолов **7а–к** в отношении чувствительных штаммов микроорганизмов

Соединение	МПК, мкг/мл	
	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC-25923)	<i>Escherichia coli</i> (C600)
<b>7а</b>	50	50
<b>7б</b>	>200	>200
<b>7в</b>	>200	>200
<b>7г</b>	>200	>200
<b>7д</b>	>200	>200
<b>7е</b>	>200	>200
<b>7ж</b>	200	200
<b>7з</b>	200	200
<b>7и</b>	>200	12.5
<b>7к</b>	50	12.5
Пефлоксацин	<0.5	<0.5

Схема 3.



$R^1 = H, R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (**7а**, 61%),  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (**7б**, 92%),  $4\text{-Py}$  (**7в**, 40%),  $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$  (**7г**, 82%),  $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**7д**, 87%),  $3\text{-Py}$  (**7е**, 30%),  $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**7ж**, 35%),  $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**7з**, 34%);  $R^1 = 6,6\text{'-(CH}_3)_2, R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (**7и**, 81%);  $R^1 = 5,5\text{'-F}_2, R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (**7к**, 72%).

вали бактериостатический эффект на наивысшем для условий эксперимента уровне концентраций (200 мкг/мл). Лучшие результаты показали кислоты, содержащие 4-хлорфенильный заместитель в положении 3 оксадиазольного цикла. Их бактериостатическое действие было на уровне клинически значимых антибактериальных препаратов класса нитрофуранов и сульфаниламидов (12.5 мкг/мл), однако существенно уступало значениям МПК для контрольного антибиотика класса фторхинолонов – пefлоксацина. Данные соединения (**7а, и, к**) могут быть рекомендованы как соединения-лидеры для дальнейшей медицинско-химической оптимизации с целью разработки прототипа антибактериального агента нового класса.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Нитрилы, антралиновые кислоты, органические и неорганические реагенты и растворители, если это не оговорено отдельно, были получены из коммерческих источников (Merck) и использовались без дополнительной очистки. Образцы

эталонных штаммов *S. aureus* (ATCC-25923) получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC); штамм *E. coli* (С600) предоставлен лабораторией молекулярной биологии Института биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН. Для культивации микроорганизмов использовали питательные среды LB Бульон (Леннокс) и LB Агар производства «ДИ-АЭМ» (Обнинск).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker AVANCE DRX-400 с рабочими частотами 400, 376 и 101 МГц для  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  и  $^{13}\text{C}$  соответственно с использованием  $\text{DMSO-}d_6$  или  $\text{CDCl}_3$  в качестве растворителя. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker Daltonics MicrOTOF-II, метод ионизации – электрораспыление (ESI), температура источника ионизации –  $180^\circ\text{C}$ , элюент – метанол. Температуры плавления определены на приборе Electrothermal IA 9300 Series. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol-254 (визуализация хроматограмм УФ облучением при 254 нм).

Амидоксимы **2а–з** получали по методике [44].

**N'-Гидрокси-4-хлорбензимидамид (2а)** [44]. Выход 1.51 г (89%), белый порошок, т. пл. 128–130°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 5.85 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.43 д (2H, Ar,  $J = 8.6$  Гц), 7.66 д (2H, Ar,  $J = 8.6$  Гц), 9.71 с (1H, OH).

**N'-Гидрокси-4-бромбензимидамид (2б)** [50]. Выход 1.93 г (90%), бежевый порошок, т. пл. 141–143 °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 5.83 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.55 д (2H, Ar,  $J = 8.7$  Гц), 7.61 д (2H, Ar,  $J = 8.7$  Гц), 9.70 с (1H, OH).

**N'-Гидроксиизоникотинимидамид (2в)** [51]. Выход 1.13 г (88%), белый порошок, т. пл. 198–200°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.00 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.60–7.69 м (2H, Ar), 8.63–8.52 м (2H, Ar), 10.04 с (1H, OH).

**N'-Гидрокси-4-метоксибензимидамид (2г)** [52]. Выход 0.97 г (78%), белый порошок, т. пл. 107–109°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.76 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.67 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.92 д (2H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.08 д (2H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 9.43 с (1H, OH).

**N'-Гидрокси-4-метилбензимидамид (2д)** [53]. Выход 1.44 г (96%), белый порошок, т. пл. 141–143°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.32 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.57 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.15 д (2H, Ar,  $J = 7.0$  Гц), 7.56 д (2H, Ar,  $J = 7.0$  Гц), 9.45 с (1H, OH).

**N'-Гидроксииникотинимидамид (2е)** [54]. Выход 1.13 г (86%), белый порошок, т.пл. 107–109°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 5.99 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.33–7.49 м (1H, Ar), 7.81–7.92 м (1H, Ar), 8.40–8.61 м (1H, Ar), 8.85 д (1H, Ar,  $J = 1.9$  Гц), 9.85 с (1H, OH).

**N'-Гидрокси-4-нитробензимидамид (2ж)** [55]. Выход 1.20 г (98%), желтый порошок, т. пл. 188–190°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 5.94 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.95 д (2H, Ar,  $J = 8.5$  Гц), 8.2 д (2H, Ar,  $J = 8.5$  Гц), 10.07 с (1H, OH).

**N'-Гидрокси-3-нитробензимидамид (2з)** [56]. Выход 1.57 г (87%), желтый порошок, т. пл. 170–172°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.11 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.69 т (1H, Ar,  $J = 8.0$  Гц), 8.13 д. т (1H, Ar,  $J = 8.0$ , 1.0 Гц), 8.23 д. д. д (1H, Ar,  $J = 8.0$ , 2.0, 1.0 Гц), 8.52 т (1H, Ar,  $J = 2.0$  Гц), 9.99 с (1H, OH).

[1,1'-Бифенил]-2,2'-дикарбоновые кислоты **4а–в** синтезировали по методике [45].

**[1,1'-Бифенил]-2,2'-дикарбоновая кислота (4а)** [57]. Выход 7.14 г (84%), бежевый порошок,

т. пл. 226–228°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (DMCO- $d_6$ ): 7.13–7.16 м (2H, Ar), 7.41–7.45 м (2H, Ar), 7.51–7.53 м (2H, Ar), 7.86–7.89 м (2H, Ar), 12.33 уш. с (2H, COOH).

**6,6'-Диметил-[1,1'-бифенил]-2,2'-дикарбоновая кислота (4б)** [58]. Выход 1.79 г (97%), бежевый порошок, т. пл. 222–227°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.41 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 7.16–7.21 м (2H, Ar), 7.34–7.38 м (2H, Ar), 7.68–7.71 м (2H, Ar), 11.08 с (2H, COOH).

**5,5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-2,2'-дикарбоновая кислота (4в)** [59]. Выход 1.50 г (84%), бежевый порошок, т. пл. 245–246°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.14–7.20 м (2H, Ar), 7.39–7.46 м (2H, Ar), 7.64–7.71 м (2H, Ar), 10.56 уш. с (2H, COOH).

**Методика получения (1,2,4-оксадиазол-5-ил) бифенил-2-карбоновых кислот 7а–к.** К суспензии [1,1'-бифенил]-2,2'-дикарбоновой кислоты **4** (2.5 ммоль) в безводном этилацетате (20 мл) при перемешивании добавляли раствор ангидрида трифторуксусной кислоты (5 ммоль). Реакционную массу перемешивали 24 ч, по завершении которых исходное вещество полностью растворялось. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении до образования твердого остатка, который, не извлекая из колбы, промывали холодным гексаном (30 мл) и досушивали в вакууме. Полученный ангидрид растворяли в ДМСО (3 мл) и прибавляли амидоксим **2** (2.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли предварительно измельченную гидроокись натрия (5 ммоль) и перемешивали еще в течение 1 ч. Реакционную массу разбавляли водой (30 мл) и подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH = 1 (для соединений **7а, б, г, д, ж–к**), либо уксусной кислотой до pH = 5 (для соединений **7в, е**). Осадок отфильтровывали, промывали водой (25 мл) и сушили на воздухе.

**2'-[3-(4-Хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-бифенил-2-карбоновая кислота (7а).** Выход 0.58 г (61%), белый порошок, т. пл. 160–161°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.29 д (1H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.39 д (1H, Ar,  $J = 7.5$  Гц), 7.48–7.67 м (5H, Ar), 7.72 т (1H, Ar,  $J = 7.4$  Гц), 7.87 д (2H, Ar,  $J = 8.2$  Гц), 7.94–8.01 м (1H, Ar), 8.19 д (1H, Ar,  $J = 7.7$  Гц), 12.54 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,

$\delta_C$ , м. д.: 122.8 (Ar), 125.4 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 129.1 (2C, Ar), 129.7 (Ar), 129.8 (2C, Ar), 130.2 (Ar), 131.2 (2C, Ar), 131.2 (Ar), 132.0 (Ar), 132.8 (Ar), 136.8 (Ar), 141.5 (Ar), 143.0 (Ar), 167.2 (оксадиазол), 168.1 (COOH), 176.6 (оксадиазол). Масс-спектр,  $m/z$ : 399.0519  $[M + Na]^+$  (вычислено для  $C_{21}H_{13}ClN_2O_3Na$ : 399.0507).

**2'-[3-(4-Бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-бифенил-2-карбоновая кислота (7б).** Выход 0.99 г (92%), белый порошок, т. пл. 150–151°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.29 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.40 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.55 т. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.63 т. т (2H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.70–7.82 м (5H, Ar), 7.96 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 8.19 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 12.56 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 122.8 (Ar), 125.6 (Ar), 125.8 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 129.3 (2C, Ar), 129.8 (Ar), 130.2 (Ar), 131.2 (3C, Ar), 132.0 (Ar), 132.8 (2C, Ar), 132.8 (Ar), 141.5 (Ar), 143.0 (Ar), 167.3 (оксадиазол), 168.1 (COOH), 176.6 (оксадиазол). Масс-спектр,  $m/z$ : 421.0191  $[M + H]^+$  (вычислено для  $C_{21}H_{14}BrN_2O_3$ : 421.0182).

**2'-[3-(Пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-бифенил-2-карбоновая кислота (7в).** Выход 0.35 г (40%), белый порошок, т. пл. 206–207°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.30 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.41 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.57 т. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.65 т. д (2H, Ar,  $J = 8.1$ , 1.4 Гц), 7.72–7.76 м (1H, Ar), 7.76–7.83 м (2H, Ar), 7.97 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 8.21 д. д (1H, Ar,  $J = 8.1$ , 1.4 Гц), 8.81 с (2H, Ar), 12.56 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 122.6 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 128.6 (Ar), 129.8 (Ar), 130.2 (Ar), 131.2 (Ar), 131.9 (Ar), 132.1 (2C, Ar), 132.1 (Ar), 132.8 (Ar), 133.0 (Ar), 133.8 (Ar), 141.4 (Ar), 143.1 (Ar), 151.4 (2C, Ar), 166.7 (оксадиазол), 168.1 (COOH), 177.1 (оксадиазол). Масс-спектр,  $m/z$ : 344.1029  $[M + H]^+$  (вычислено для  $C_{20}H_{14}N_3O_3$ : 344.1030).

**2'-[3-(4-Метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бифенил-2-карбоновая кислота (7г).** Выход 0.78 г (82%), белый порошок, т. пл. 170–171°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.82 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.03–7.12 м (2H, Ar), 7.28 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.38 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.55 т. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.62 т. д (2H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.71 т. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.75–7.83 м (2H, Ar), 7.97 д. д (1H, Ar,  $J = 7.8$ , 1.5 Гц), 8.18 д. д (1H, Ar,  $J = 7.8$ , 1.5 Гц), 12.49 с (1H, COOH).

Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 115.1 (2C, Ar), 118.9 (Ar), 123.0 (Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 129.0 (2C, Ar), 129.6 (Ar), 130.2 (Ar), 131.1 (Ar), 131.2 (2C, Ar), 132.0 (Ar), 132.6 (Ar), 141.7 (Ar), 143.0 (Ar), 162.2 (Ar), 167.7 (оксадиазол), 168.1 (COOH), 176.0 (оксадиазол). Масс-спектр,  $m/z$ : 373.1175  $[M + H]^+$  (вычислено для  $C_{22}H_{17}N_2O_4$ : 373.1183).

**2'-[3-(4-Метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-бифенил-2-карбоновая кислота (7д).** Выход 0.79 г (87%), белый порошок, т. пл. 146–147°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.36 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.28 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.33 д (2H, Ar,  $J = 7.9$  Гц), 7.39 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.54–7.58 м (1H, Ar), 7.62 т. д (2H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.71 т. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.76 д (2H, Ar,  $J = 7.8$  Гц), 7.97 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.5 Гц), 8.19 д. д (1H, Ar,  $J = 7.8$ , 1.4 Гц), 12.62 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 21.5 (CH<sub>3</sub>), 123.0 (Ar), 123.8 (Ar), 127.3 (2C, Ar), 128.2 (Ar), 128.3 (Ar), 129.7 (Ar), 130.2 (2C, Ar), 130.2 (Ar), 131.1 (Ar), 131.2 (2C, Ar), 132.0 (Ar), 132.6 (Ar), 141.6 (Ar), 141.9 (Ar), 143.0 (Ar), 167.9 (оксадиазол), 168.1 (COOH), 176.2 (оксадиазол). Масс-спектр,  $m/z$ : 379.1056  $[M + Na]^+$  (вычислено для  $C_{22}H_{16}N_2O_3Na$ : 379.1053).

**2'-[3-(Пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-бифенил-2-карбоновая кислота (7е).** Выход 0.27 г (30%), белый порошок, т. пл. 205–206°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.30 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.41 д. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.55–7.66 м (4H, Ar), 7.74 т. д (1H, Ar,  $J = 7.6$ , 1.4 Гц), 7.98 д. д (1H, Ar,  $J = 7.7$ , 1.5 Гц), 8.17–8.27 м (2H, Ar), 8.92 д (2H, Ar,  $J = 8.6$  Гц), 12.57 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 122.6 (Ar), 127.7 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 129.8 (Ar), 130.2 (Ar), 131.2 (Ar), 131.3 (Ar), 131.3 (Ar), 132.1 (Ar), 132.9 (2C, Ar), 134.8 (Ar), 141.5 (Ar), 143.1 (Ar), 148.2 (Ar), 152.8 (Ar), 166.3 (оксадиазол), 168.1 (COOH), 176.7 (оксадиазол). Масс-спектр,  $m/z$ : 344.1026  $[M + H]^+$  (вычислено для  $C_{20}H_{14}N_3O_3$ : 344.1030).

**2'-[3-(4-Нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-бифенил-2-карбоновая кислота (7ж).** Выход 0.35 г (35%), бежевый порошок, т. пл. 202–203°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.26–7.34 м (1H, Ar), 7.41 д (1H, Ar,  $J = 7.6$  Гц), 7.57 д (1H, Ar,  $J = 7.7$  Гц), 7.64 т (2H, Ar,  $J = 7.6$  Гц), 7.74 т (1H, Ar,  $J = 7.6$  Гц), 7.97 д (1H, Ar,  $J = 7.8$  Гц), 8.11 д (2H, Ar,  $J = 8.5$  Гц), 8.21 д (1H, Ar,  $J = 7.8$  Гц), 8.35–8.40 м (2H, Ar), 12.62 с

(1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 122.7 (Ar), 124.9 (2C, Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 128.7 (2C, Ar), 129.9 (Ar), 130.2 (Ar), 131.2 (2C, Ar), 131.3 (Ar), 132.1 (Ar), 132.3 (Ar), 133.0 (Ar), 141.4 (Ar), 143.1 (Ar), 149.7 (Ar), 166.7 (оксадиазол), 168.1 (COOH), 177.1 (оксадиазол). Масс-спектр,  $m/z$ : 388.0926  $[M + \text{H}]^+$  (вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5$ : 388.0928).

**2'-[3-(3-Нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-бифенил-2-карбоновая кислота (7з).** Выход 0.34 г (34%), бежевый порошок, т. пл. 150–151°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.31 д (1H, Ar,  $J = 7.6$  Гц), 7.42 д (1H, Ar,  $J = 7.6$  Гц), 7.57 т (1H, Ar,  $J = 7.6$  Гц), 7.65 т (2H, Ar,  $J = 7.6$  Гц), 7.74 т (1H, Ar,  $J = 7.6$  Гц), 7.84 т (1H, Ar,  $J = 8.0$  Гц), 7.98 д. д (1H, Ar,  $J = 7.8$ , 1.4 Гц), 8.22 д. д (1H, Ar,  $J = 7.8$ , 1.4 Гц), 8.28 д. т (1H, Ar,  $J = 7.8$ , 1.4 Гц), 8.41 д. д (1H, Ar,  $J = 8.0$ , 1.0 Гц), 8.53 т (1H, Ar,  $J = 2.0$  Гц), 12.58 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 122.0 (Ar), 122.6 (Ar), 126.6 (Ar), 128.0 (Ar), 128.3 (Ar), 128.4 (Ar), 129.8 (Ar), 130.2 (Ar), 131.2 (2C, Ar), 131.3 (Ar), 131.6 (Ar), 132.1 (Ar), 133.0 (Ar), 133.3 (Ar), 141.5 (Ar), 143.1 (Ar), 148.7 (Ar), 166.6 (оксадиазол), 168.1 (COOH), 176.9 (оксадиазол). Масс-спектр,  $m/z$ : 388.0921  $[M + \text{H}]^+$  (вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5$ : 388.0928).

**2'-[3-(4-Хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота (7и).** Выход 0.84 г (81%), белый порошок, т. пл. 98–100°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.40 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.30 т (1H, Ar,  $J = 7.6$  Гц), 7.43–7.59 м (3H, Ar), 7.61–7.65 м (3H, Ar), 7.94 д (1H, Ar,  $J = 7.7$  Гц), 8.11 д (2H, Ar,  $J = 8.2$  Гц), 12.91 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 20.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 123.9 (Ar), 125.5 (Ar), 127.0 (Ar), 127.8 (Ar), 128.0 (Ar), 129.4 (2C, Ar), 129.9 (2C, Ar), 130.2 (Ar), 131.4 (Ar), 132.9 (Ar), 133.5 (Ar), 135.6 (Ar), 137.0 (Ar), 137.4 (Ar), 137.5 (Ar), 138.6 (Ar), 167.6 (оксадиазол), 167.8 (COOH), 175.2 (оксадиазол). Масс-спектр,  $m/z$ : 427.0811  $[M + \text{Na}]^+$  (вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Na}$ : 427.0820).

**2'-[3-(4-Хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5,5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоновая кислота (7к).** Выход 0.75 г (72%), белый порошок, т. пл. 157–158°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.36–7.39 м (1H, Ar), 7.43–7.56 м (2H, Ar), 7.58–7.63 м (3H, Ar), 7.72 д. д (1H, Ar,  $J = 9.5$ , 2.8 Гц), 7.87 д (2H, Ar,  $J = 8.3$  Гц), 7.99 д. д (1H, Ar,  $J = 9.5$ , 2.8 Гц), 12.97 с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,

$\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 116.3 д ( $J = 24.9$  Гц, Ar), 116.8 д ( $J = 23.2$  Гц, Ar), 119.1 д ( $J = 21.2$  Гц, Ar), 119.8 д ( $J = 21.1$  Гц, Ar), 124.5 (Ar), 124.6 (Ar), 125.1 (Ar), 129.1 (2C, Ar), 129.9 (2C, Ar), 133.5 д ( $J = 7.3$  Гц, Ar), 133.7 д (2C,  $J = 8.0$  Гц, Ar), 136.8 д ( $J = 3.3$  Гц, Ar), 137.0 (Ar), 138.3 д ( $J = 3.4$  Гц, Ar), 162.7 д ( $J = 245.3$  Гц, Ar), 163.1 д ( $J = 245.7$  Гц, Ar), 166.8 д ( $J = 2.0$  Гц, оксадиазол), 1.67.3 (COOH), 175.3 д ( $J = 2.8$  Гц, оксадиазол). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta_{\text{F}}$ , м. д.: –114.08, –113.68. Масс-спектр,  $m/z$ : 413.0498  $[M + \text{H}]^+$  (вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ : 413.0499).

**Исследование антибактериальной активности** выполнено методом двойных серийных разведений с использованием турбидиметрического метода контроля роста микроорганизмов в соответствии с рекомендациями [60]. Изменение интенсивности светопропускания при воздействии растворов исследуемых веществ в диапазоне концентраций 0–200 мкг/мл проводили с использованием спектрофотометра 512 UV/VIS Bibby Scientific Jenway 6715. Для сравнения использовали образец субстанции пefлоксацина мезилат (CAS 70458-95-6, Jin Jinle Chemical Co., Китай).

**Приготовление растворов.** Исследуемый препарат (5.0 мг) растворяли в 100 мкл диметилсульфоксида, отбирали 10 мкл полученного раствора и доводили концентрацию препарата до 200 мкг/мл стерильным бульоном LB. Наблюдали образование гомогенного раствора. Раствор исследуемого соединения вносили в одноразовые кюветы для спектрофотометра ( $V = 4$  мл) и производили последовательное двукратное разведение. Полученные разведения препарата: 0.8–1.6–3.1–6.2–12.5–25–50–100–200 мкг/мл. Готовили стерильные кюветы с контролем питательной среды и помещали в холодильник, а кюветы с контролем роста рабочей суспензии (1%-ный контроль) помещали в инкубатор при 37°C.

**Проведение антибактериального скрининга.** Рабочую суспензию «ночной» культуры бактерий (0.5 ед. по McFarland) в объеме 100 мкл вносили в кюветы, за исключением контроля, в который вносили разведение суспензии 1:100 (контроль 1% популяции). Конечный объем внесенной жидкости во всех кюветах – 1 мл. После внесения всех компонентов кюветы запечатывали стерильной лентой и фиксировали оптическую плотность полученной суспензии на спектрофотометре. Кюветы инкуби-

ровали в течение 16–20 ч в термостате при 35°C. По окончании инкубации рост бактерий регистрировали турбидиметрическим методом по изменению оптической плотности суспензии с помощью спектрофотометра ( $\lambda = 500$  нм). Вычисляли средние значения показателя оптической плотности суспензии за вычетом величины исходного светопропускания раствора (до инкубации) в каждой тестовой кювете: (1) отрицательного контроля роста рабочей суспензии, содержащего референсный антибиотик в концентрации, равной минимальной концентрации исследуемых веществ, (2) 1%-ного контроля (рабочая суспензия, разведенная в 100 раз), (3) каждой концентрации исследуемого вещества. По полученным данным оптической плотности строили график зависимости оптической плотности от концентрации препарата. Минимальной подавляющей концентрацией (МПК) считали концентрацию препарата, при которой среднее значение светопропускания суспензии (по результатам трех опытов) значительно не превышало 1% среднего значения контроля роста и/или точку выхода кривой на плато.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-33-60064) с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета «Магниторезонансные методы исследования» и «Методы анализа состава вещества».

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pace A., Buscemi S., Piccionello A.P., Pibiri I. // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2015. Vol. 116. P. 85. doi 10.1016/bs.aihch.2015.05.001
2. Piccionello A.P., Pace A., Buscemi S. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53. P. 936. doi 10.1007/s10593-017-2154-1
3. Schramm S., Weiß D. // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2019. P. 103. doi 10.1016/bs.aihch.2018.10.003
4. Boström J., Hogner A., Llinàs A., Wellner E., Plowright A.T. // *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55. P. 1817. doi 10.1021/jm2013248
5. Salassa G., Terenzi A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 3483. doi 10.3390/ijms20143483
6. Welch E.M., Barton E.R., Zhuo J., Tomizawa Y., Friesen W.J., Trifillis P., Paushkin S., Patel M., Trotta C.R., Hwang S., Wilde R.G., Karp G., Takasugi J., Chen G., Jones S., Ren H., Moon Y-C, Corson D., Turpoff A.A., Campbell J.A., Conn M.M., Khan A., Almstead N.G., Hedrick J., Mollin A., Risher N., Weetall M., Yeh S., Branstrom A.A., Colacino J.M., Babiak J., Ju W.D., Hirawat S., Northcutt V.J., Miller L.L., Spatrack P., He F., Kawana M., Feng H., Jacobson A., Peltz S.W., Sweeney H.L. // *Nature.* 2007. Vol. 447. P. 87. doi 10.1038/nature05756
7. Lanier G., Sankholkar K., Aronow W.S. // *Am. J. Ther.* 2014. Vol. 21. P. 419. doi 10.1097/MJT.0b013e-31824a0ed7
8. Scott L.J. // *Drugs.* 2016. Vol. 76. P. 1293. doi 10.1007/s40265-016-0623-y
9. Kumar R., Gupta D. // *Chem. Biol. Drug Des.* 2016. Vol. 88. P. 730. doi 10.1111/cbdd.12803
10. Kawashima M., Nemoto O., Honda M., Watanabe D., Nakayama J., Imafuku S., Kato T., Katsuramaki T. // *J. Dermatol.* 2017. Vol. 44. P. 1219. doi 10.1111/1346-8138.13948
11. Hale M., Wild J., Reddy J., Yamada T., Arjona Ferreira J.C. // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 2. P. 555. doi 10.1016/S2468-1253(17)30105-X
12. Boudreau M.A., Ding D., Meisel J.E., Janardhanan J., Spink E., Peng Z., Qian Y., Yamaguchi T., Testero S.A., O'Daniel P.I., Leemans E., Lastochkin E., Song W., Schroeder V.A., Wolter W.R., Suckow M.A., Mobashery S., Chang M. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2020. Vol. 11. P. 322. doi 10.1021/jm501661f
13. Spink E., Ding D., Peng Z., Boudreau M.A., Leemans E., Lastochkin E., Song W., Lichtenwalter K., O'Daniel P.I., Testero S.A., Pi H., Schroeder V.A., Wolter W.R., Antunes N.T., Suckow M.A., Vakulenko S., Chang M., Mobashery S. // *J. Med. Chem.* 2015. Vol. 58. P. 1380. doi 10.1021/jm501661f
14. Leemans E., Mahasenan K.V., Kumarasiri M., Spink E., Ding D., O'Daniel P.I., Boudreau M.A., Lastochkin E., Testero S.A., Yamaguchi T., Lee M., Hesek D., Fisher J.F., Chang M., Mobashery S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. Vol. 26. P. 1011. doi 10.1016/j.bmcl.2015.12.041
15. O'Daniel P.I., Peng Z., Pi H., Testero S.A., Ding D., Spink E., Leemans E., Boudreau M.A., Yamaguchi T., Schroeder V.A., Wolter W.R., Llarrull L.I., Song W., Lastochkin E., Kumarasiri M., Antunes N.T., Espahbodi M., Lichtenwalter K., Suckow M.A., Vakulenko S., Mobashery S., Chang M. // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. Vol. 136. P. 3664. doi 10.1021/ja500053x
16. Carter G.P., Harjani J.R., Li L., Pitcher N.P., Nong Y., Riley T.V., Williamson D.A., Stinear T.P., Baell J.B., Howden B.P. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2018.

- Vol. 73. P. 1562. doi 10.1093/jac/dky064
17. *Janardhanan J., Meisel J.E., Ding D., Schroeder V.A., Wolter W.R., Mobashery S., Chang M.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016. Vol. 60. P. 5581. doi 10.1128/AAC.00787-16
  18. *Early J.V., Casey A., Martinez-Grau M.A., Valcarcel I.C.G., Vieth M., Ollinger J., Bailey M.A., Alling T., Files M., Ovechkina Y., Parish T.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016. Vol. 60. P. 3608. doi 10.1128/AAC.02896-15
  19. *Shruthi N., Poojary B., Kumar V., Hussain M.M., Rai V.M., Pai V.R., Bhat M., Revannasiddappa B.C.* // *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. P. 8303. doi 10.1039/C5RA23282A
  20. *Gold B., Smith R., Nguyen Q., Roberts J., Ling Y., Lopez Quezada L., Somersan S., Warriar T., Little D., Pingle M., Zhang D., Ballinger E., Zimmerman M., Dartois V., Hanson P., Mitscher L.A., Porubsky P., Rogers S., Schoenen F.J., Nathan C., Aubé J.* // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59. P. 6027. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01833
  21. *Ventola C.L.* // *Pharm. Ther.* 2015. Vol. 40. P. 277.
  22. *Ventola C.L.* // *Pharm. Ther.* 2015. Vol. 40. P. 344.
  23. *Qiao M., Ying G.G., Singer A.C., Zhu Y.G.* // *Environ. Int.* 2018. Vol. 110. P. 160. doi 10.1016/j.envint.2017.10.016
  24. *Arias C.A., Murray B.E.* // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 439. doi 10.1056/NEJMp0804651.
  25. *Martens E., Demain A.L.* // *J. Antibiot.* 2017. Vol. 70. P. 520. doi 10.1038/ja.2017.30
  26. *MacGowan A., Macnaughton E.* // *Medicine.* 2017. Vol. 45. P. 622. doi 10.1016/j.mpmed.2017.07.006
  27. *Sharonova T., Pankrat'eva V., Savko P., Baykov S., Shetnev A.* // *Tetrahedron Lett.* 2018. Vol. 59. P. 2824. doi 10.1016/j.tetlet.2018.06.019
  28. *Baykov S., Sharonova T., Osipyann A., Rozhkov S., Shetnev A., Smirnov A.* // *Tetrahedron Lett.* 2016. Vol. 57. P. 2898. doi 10.1016/j.tetlet.2016.05.071
  29. *Панкратьева В.Е., Шаронова Т.В., Тарасенко М.В., Байков С.В., Кофанов Е.Р.* // *ЖОрХ.* 2018. Т. 54. Вып. 8. С. 1236; *Pankrat'eva V.E., Sharonova T.V., Tarasenko M.V., Baikov S.V., Kofanov E.R.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 54. P. 1250. doi 10.1134/S1070428018080213
  30. *Baykov S., Sharonova T., Shetnev A., Rozhkov S., Kalinin S., Smirnov A.V.* // *Tetrahedron.* 2017. Vol. 73. P. 945. doi 10.1016/j.tet.2017.01.007
  31. *Baykov S., Tarasenko M., Zelenkov L.E., Kasatkina S., Savko P., Shetnev A.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2019. P. 5685. doi 10.1002/ejoc.201900843
  32. *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.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 164. P. 92. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.049
  33. *Shetnev A., Osipyann A., Baykov S., Sapegin A., Chirkova Z., Korsakov M., Petzer A., Engelbrecht I., Petzer J.P.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 29. P. 40. doi 10.1016/j.bmcl.2018.11.018
  34. *Krasavin M., Shetnev A., Sharonova T., Baykov S.* // *Bioorg. Chem.* 2017. Vol. 76. P. 88. doi 10.1016/j.bioorg.2017.10.005
  35. *Thacker P.S., Angeli A., Argulwar O.S., Tiwari P.L., Arifuddin M., Supuran C.T.* // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 98. P. 103739. doi 10.1016/j.bioorg.2020.103739
  36. *Sucu B.O., Ipek O.S., Kurtulus S.O., Yazici B.E., Karakas N., Guzel M.* // *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 91. P. 103146. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103146
  37. *Shetnev A., Baykov S., Kalinin S., Belova A., Sharoyko V., Rozhkov A., Zelenkov L., Tarasenko M., Sadykov E., Korsakov M., Krasavin M.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 1699. doi 10.3390/ijms20071699
  38. *Geyl K., Baykov S., Tarasenko M., Zelenkov L.E., Matveevskaya V., Boyarskiy V.P.* // *Tetrahedron Lett.* 2019. Vol. 60. P. 151108. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151108
  39. *Strelnikova J.O., Rostovskii N.V., Starova G.L., Khlebnikov A.F., Novikov M.S.* // *J. Org. Chem.* 2018. Vol. 83. P. 11232. doi 10.1021/acs.joc.8b01809
  40. *Tarasenko M., Duderin N., Sharonova T., Baykov S., Shetnev A., Smirnov A.V.* // *Tetrahedron Lett.* 2017. Vol. 58. P. 3672. doi 10.1016/j.tetlet.2017.08.020
  41. *Ohemeng K.A., Podlogar B.L., Nguyen V.N., Bernstein J.I., Krause H.M., Hilliard J.J., Barrett J.F.* // *J. Med. Chem.* 1997. Vol. 40. P. 3292. doi 10.1021/jm9701583
  42. *Husain A., Chen S., Wilson D.B., Ganem B.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001. Vol. 11. P. 2485. doi 10.1016/S0960-894X(01)00485-1
  43. *De R., Sarkar A., Ghosh P., Ganguly M., Karmakar B.C., Saha D.R., Halder A., Chowdhury A., Mukhopadhyay A.K.* // *J. Antimicrob. Chemother.* 2018. Vol. 73. P. 1595. doi 10.1093/jac/dky079
  44. *Srivastava R.M., Pereira M.C., Faustino W.W.M., Coutinho K., Dos Anjos J.V., De Melo S.J.* // *Monat. Chem.* 2009. Vol. 140. P. 1319. doi 10.1007/s00706-009-0186-7
  45. *Atkinson E.R., Lawler H.J.* // *Org. Synth.* 1927. Vol. 7. P. 30. doi 10.15227/orgsyn.007.0030
  46. *Dar'in D., Bakulina O., Chizhova M., Krasavin M.* // *Org. Lett.* 2015. Vol. 17. P. 3930. doi 10.1021/acs.orglett.5b02014
  47. *Циулин П.А., Соснина В.В., Красовская Г.Г., Данилова А.С., Байков С.В., Кофанов Е.Р.* // *ЖОрХ.* 2011. Т. 47. Вып. 12. С. 1838; *Tsiulin P.A., Sosnina V.V., Krasovskaya G.G., Danilova A.S., Baikov S.V., Kofanov E.R.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2011. Vol. 47. P. 1874.

- doi 10.1134/S1070428011120153
48. Gangloff A.R., Litvak J., Shelton E.J., Sperandio D., Wang V.R., Rice K.D. // *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42. P. 1441. doi 10.1016/S0040-4039(00)02288-7
49. Otaka H., Ikeda J., Tanaka D., Tobe M. // *Tetrahedron Lett.* 2014. Vol. 55. P. 979. doi 10.1002/chin.201427151
50. Kumpan K., Nathubhai A., Zhang C., Wood P.J., Lloyd M.D., Thompson A.S., Haikarainen T., Lehtiö L., Threadgill M.D. // *Bioorg. Med. Chem.* 2015. Vol. 23. P. 3013. doi 10.1016/j.bmc.2015.05.005
51. Borg S., Luthman K., Nyberg F., Terenius L., Hacksell U. // *Eur. J. Med. Chem.* 1993. Vol. 28. P. 801. doi 10.1016/0223-5234(93)90115-u
52. Yang C.-T., Han J., Liu J., Gu M., Li Y., Wen J., Yu H.-Z., Hu S., Wang X. // *Org. Biomol. Chem.* 2015. Vol. 13. P. 2541. doi 10.1039/C4OB02456G
53. Lin C.-C., Hsieh T.-H., Liao P.-Y., Liao Z.-Y., Chang C.-W., Shih Y.-C., Yeh W.-H., Chien T.-C. // *Org. Lett.* 2014. Vol. 16. P. 892. doi 10.1021/ol403645y
54. He X., Jiang Y., Zhang Y., Wu S., Dong G., Liu N., Liu Y., Yao J., Miao Z., Wang Y., Zhang W., Sheng C. // *Med. Chem. Commun.* 2015. Vol. 6. P. 653. doi 10.1039/C4MD00505H
55. 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. // *Eur. J. Org. Chem.* 2015. Vol. 34. P. 7468. doi 10.1002/ejoc.201501056
56. Stevanovic S., Sencanski M., Danel M., Menendez C., Belguedj R., Bouraiou A., Nikolic K., Cojean S., Loiseau P., Glisic S., Baltas M., Garcia-Sosa A. // *Molecules.* 2019. Vol. 24. P. 1282. doi 10.3390/molecules24071282
57. Bulman Page P.C., Bartlett C.J., Chan Y., Allin S.M., McKenzie M.J., Lacour J., Jones G.A. // *Org. Biomol. Chem.* 2016. Vol. 14. P. 4220. doi 10.1039/C6OB00542J
58. Wang X., Chen R.-X., Wei Z.-F., Zhang C.-Y., Tu H.-Y., Zhang A.-D. // *J. Org. Chem.* 2016. Vol. 81. P. 238. doi 10.1021/acs.joc.5b02506
59. Gong H., Zeng H., Zhou F., Li C.-J. // *Angew. Chem, Int. Ed.* 2015. Vol. 54. P. 5718. doi 10.1002/anie.201500220
60. CLSI, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard, CLSI document M07-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, Pennsylvania, USA, 2012.

## Synthesis and Evaluation of Antibacterial Activity of 1,2,4-Oxadiazole-Containing Biphenylcarboxylic Acids

M. V. Tarasenko<sup>a,\*</sup>, S. I. Presnukhina<sup>a</sup>, S. V. Baikov<sup>b</sup>, and A. A. Shetnev<sup>a</sup>

<sup>a</sup> M.V. Dorogov Center for Transfer of Pharmaceutical Technologies, K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, 150000 Russia

<sup>b</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

\*e-mail: mkarunnaya@mail.ru

Received April 21, 2020; revised April 21, 2020; accepted April 30, 2020

A one-pot method for the synthesis of biphenylcarboxylic acids containing 1,2,4-oxadiazole ring in the NaOH–DMSO system was developed. The results of *in vitro* experiments showed that the synthesized compounds exhibit antibacterial activity against susceptible strains of *E. coli* and *S. aureus*.

**Keywords:** heterocycles, dicarboxylic acid anhydrides, basic catalysis, antimicrobial activity, amidoximes