ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 3, с. 293–302

УДК 547.793.3

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-(АРИЛОКСИМЕТИЛ)-3-АРИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

© 2022 г. А. А. Шетнев[a], *, Е. А. Васильева[b], И. К. Проскурина[b], А. С. Форостянко[b], С. И. Преснухина[a], М. В. Тарасенко[a], А. С. Лебедев[c], С. А. Ивановский[a], А. Д. Котов[b]

[a] *Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Россия, 150000 Ярославль, ул. Республиканская, 108*
[b] *ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Россия, 150000 Ярославль, ул. Республиканская, 108*
[c] *ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», Россия, 150003 Ярославль, ул. Советская, 14*
**e-mail: a.shetnev@yspu.org*

Поступила в редакцию 23.08.2021 г.
После доработки 11.09.2021 г.
Принята к публикации 14.09.2021 г.

Разработан препаративный метод синтеза серии новых, интересных с точки зрения медицинской химии, 5-(арилоксиметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов с выходами 46–66%, на основе реакции алкилирования замещенных фенолов 5-(хлорметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолами в системе K_2CO_3/KI/ДМФА. Найден новый метод синтеза малоизученного класса 3-R-4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-онов путем взаимодействие метилового эфира хлоруксусной кислоты с амидоксимами в суперосновной среде *t*-BuONa/ДМСО. Скрининг полученных производных на чувствительных штаммах *Staphylococcus aureus*, *Bacillus Subtillis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens* показал отсутствие антибактериальной активности в концентрациях препарата до 250 мкг/мл, что свидетельствует в пользу вероятной малой токсичности данных объектов для кишечной и слизистой микрофлоры человека.

Ключевые слова: гетероциклы, амидоксимы, 1,2,4-оксадиазолы, синтез, антибактериальная активность

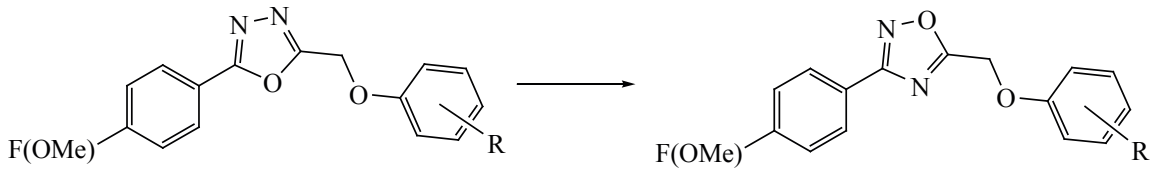
DOI: 10.31857/S0514749222030077

ВВЕДЕНИЕ

Производные 1,2,4-оксадиазолов на протяжении многих лет продолжают привлекать внимание исследователей из самых разных областей науки. Они служат основными компонентами многих лекарственных средств, проявляют противотуберкулезную, противовирусную, противогрибковую, антибактериальную, антидиабетическую и другие виды активности [1–5]. Большой потенциал скрывают в себе производные 1,2,4-оксадиазолов, обладающие свойствами ингибиторов карбоангидразы различных изоформ человека, что делает их перспективными кандидатами для разработки новых противоглаукомных агентов [6, 7]. В статье [8] представлены данные о синтезе и противоопухолевой активности производных 2-(арилоксиметил)-5-арил-1,3,4-оксадиазолов в отношении HL60 клеток рака молочной железы, соединениями-лидерами среди которых были 3-метокси-4-{[5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-метокси}бензонитрил и 4-{[5-(4-фтор)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метокси}-3-метоксибензонитрил, проявившие самые высокие значения цитостатической активности.

В настоящей работе, применив скаффолд-хоппинг подход [9] путем замены центрального гетероциклического ядра, мы задались целью синтезировать близкие по строению структуры – 5-(ари-

Схема 1



[7]

локсиметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолы (схема 1). В цель исследования входила также их первичная биологическая характеристика с дальнейшей перспективой изучения их цитотоксических и противоглаукомных свойств.

В литературе известно большое число методов синтеза 1,2,4-оксадиазолов, основанных на конденсации амидоксимов с карбоновыми кислотами и их производными [10–14]. Более того ранее нами был предложен подход к синтезу целевых 5-(арилоксиметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов [15–17], основанный на концепции суперосновной активации [18]. Зачастую продуктами данных взаимодействий являлись производные 1,2,4-оксадиазола самого разнообразного строения, обладающие рядом ценных биологических свойств [19–21].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

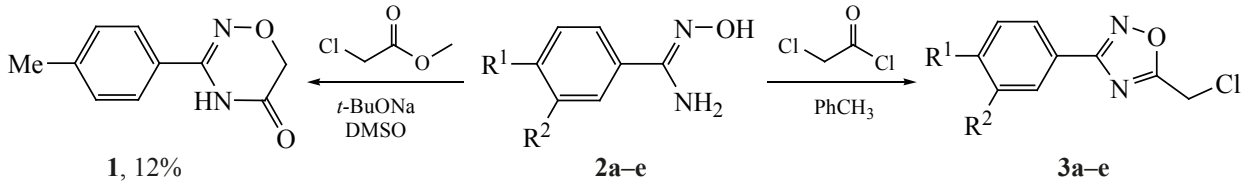
На первом этапе работы с целью разработки удобного препаративного метода синтеза 5-(арилоксиметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов **4a–n**, обеспечивающего широкое химическое разнообразие, была предпринята попытка синтеза ключевых интермедиатов – 5-(хлорметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов **3a–e** с использованием суперосновной системой *t*-BuONa/ДМСО. Однако, на примере взаимодействия 4-толиламидоксима с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты было показано, что в данных условиях вместо ожидаемых соединений **3** образуются производные 1,2,4-оксадиазинов, в частности 3-(4-толил)-4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-он (**1**). Следует отметить, что ранее подобные превращения в условиях суперосновного катализа не были описаны в литературе [22, 23].

В этой связи для наработки серии соединений интермедиатов **3** был модифицирован известный литературный протокол [24], включающий три стадии: синтез амидоксимов **2a–e**, получение 5-(хлорметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов **3a–e** по реакции 2 с хлорангидридом хлоруксусной кислоты и синтез 5-(арилоксиметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов **4a–n** по реакции *O*-алкилирования фенолов (схемы 2 и 3).

Синтез амидоксимов **2** проводили по известной методике, предложенной Тиманом и Крюгером, – взаимодействием нитрилов с гидроксиламином в спиртовом растворе [25].

Реакция протекала в течение 4–18 ч при температуре 75°C. В результате было получено 5 соединений с выходами 75–95%. Полученные амидоксимы служили основой для получения 5-(хлорметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов **3a–e**. В работе [24] описан метод синтеза 1,2,4-оксадиазолов с хлорметильной группой в 5 положении в следующих условиях: растворитель – бензол, триэтиламин, кипячение в течение 5 ч. Проведение реакции в данных условиях привело к низким выходам интермедиатов **3**, связанных с осмолением целевого продукта. В то же время кипячение амидоксимов с хлорацетилхлоридом в толуоле в отсутствие основания позволило получить набор из пяти хлорме-

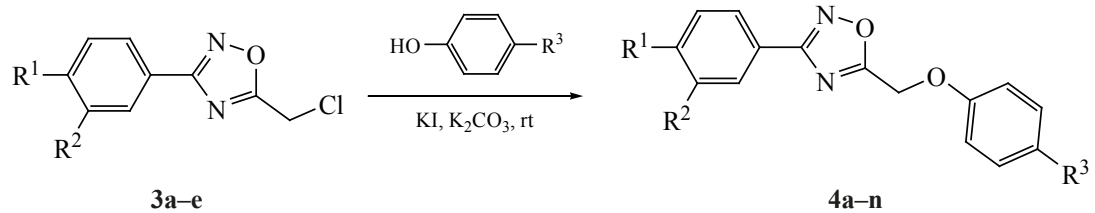
Схема 2



1, 12% **2a–e** **3a–e**

$R^1 = R^2 = H$ (**a**), $R^1 = F$, $R^2 = H$ (**b**), $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$ (**c**), $R^1 = CF_3$, $R^2 = H$ (**d**), $R^1 = H$, $R^2 = CF_3$ (**e**).

Схема 3



3a–e **4a–n**

4, $R^1 = R^2 = R^3 = H$ (**a**), 60%; $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = OMe$ (**b**), 63%; $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Me$ (**c**), 60%; $R^1 = F$, $R^2 = R^3 = H$ (**d**), 66%; $R^1 = F$, $R^2 = H$, $R^3 = NO_2$ (**e**), 58%; $R^1 = CF_3$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$ (**i**), 46%; R1 = F, $R^2 = H$, $R^3 = Me$ (**g**), 48%; $R^1 = CF_3$, $R^2 = R^3 = H$ (**h**), 47%; $R^1 = CF_3$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$ (**f**), 46%; $R^1 = CF_3$, $R^2 = H$, $R^3 = Me$ (**j**), 49%; $R^1 = H$, $R^2 = CF_3$, $R^3 = OCH_3$ (**k**), 47%; $R^1 = H$, $R^2 = CF_3$, $R^3 = Me$ (**l**), 53%; $R^1 = OMe$, $R^2 = H$, $R^3 = OMe$ (**m**), 59%; $R^1 = OMe$, $R^2 = H$, $R^3 = NO_2$ (**n**), 51%.

тилпроизводных **3** с выходом 65–80% без необходимости очистки целевых продуктов.

Целевые производные **4a–n** получали алкилированием замещенных фенолов 5-(хлорметил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазолами в системе K_2CO_3/KI/ДМФА [8].

Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 24–40 ч, с последующей очисткой целевых соединений кристаллизацией из изопропилового спирта. В результате была синтезирована серия целевых соединений с выходами 46–66%.

Исследование потенциальной биологической активности полученных 5-(арилоксиметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов **4a–n** с помощью компьютерной программы PASS [26] позволило заключить, что полученные вещества обладают широким спектром фармакологической активности (см. таблицу), среди которого следует отметить анксиолитическую активность, а также возможность использования для лечения фобических расстройств.

В связи с тем, что в недавних публикациях соединения, содержащие оксадиазольный цикл показали высокую антибактериальную активность [19, 21], была поставлена задача исследовать антибактериальную активность синтезированной серии 5-(арилоксиметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов **4a–n** на чувствительных штаммах Грам-положительных бактерий – *Staphylococcus aureus*, *Bacillus Subtillis*, и на двух штаммах Грам-отрицательных бактерий – *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens* с использованием метода двойных серийных разведений [27].

Тестирование серии из 14 соединений **4a–n** в диапазоне концентраций от 0.5 до 250 мкг/мл, показало наличие слабого бактериостатического эффекта только у соединений **4b** и **4e** в высоких концентрациях в отношении штамма *Bacillus Subtillis* (МИК > 250 мкг/мл). Отсутствие антибактериальной активности свидетельствует о малой токсичности данных соединений для кишечной и слизистой микрофлоры, увеличивает шансы на использование данных производных в качестве прототипов для разработки лекарств для лечения нейродегенеративных заболеваний, глаукомы и в других областях фармакологии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Органические, неорганические реагенты и растворители, если это не оговорено отдельно, были получены из коммерческих источников (Aldrich, «Вектон», «Экрос») и использовались без дополнительной очистки. Контроль над протеканием реакции проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на силикагеле на алюминиевых пластинках SilufolUV с использованием элюента следующего состава – толуол: ацетон: петролейный эфир в объемном соотношении 3:5:5. ИК спектры записывали на приборе марки Perkin Elmer Spectrum 65 FT-IR Spectrometer на приставке Universal ATR Sampling Accessory методом НПВО. Элементный анализ проводился на приборе «PerkinElmer 2400». Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения «Büchi M-560».

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Varian XL – 400» для растворов в ДМСО-d_6 и $CDCl_3$ при 25°C. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов были выбраны сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР ^1H (δ_H

Потенциальная биологическая активность 5-(арилоксиметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов согласно PASS

Соединение	P_a[a]	P_i[b]	Потенциальная биологическая активность
4a	0.80	0.005	Анксиолитический
	0.78	0.040	Ингибитор диметилаллилтрансферазы
	0.75	0.021	Никотиновый антагонист
	0.74	0.034	Ингибитор химозина
	0.74	0.034	Ингибитор сахаропепсинов
	0.74	0.034	Ингибитор акроцилиндропепсина
	0.72	0.001	Стимулятор бутирилхолинэстеразы
4b	0.83	0.026	Ингибитор диметилаллилтрансферазы
	0.73	0.007	Анксиолитический
4c	0.72	0.003	Антагонист нейропептида Y2
4d	0.79	0.005	Анксиолитический
4e	0.77	0.027	Ингибитор сахаропепсинов
	0.77	0.027	Ингибитор химозина
	0.77	0.027	Ингибитор акроцилиндропепсина
4f	0.74	0.006	Анксиолитический
4g	0.70	0.081	Лечение фобических расстройств
4h	0.79	0.039	Лечение фобических расстройств
	0.72	0.008	Анксиолитический
4i	0.74	0.033	Ингибитор химозина
	0.74	0.033	Ингибитор акроцилиндропепсина
	0.74	0.033	Ингибитор сахаропепсинов
4j	0.75	0.055	Лечение фобических расстройств
4k	0.71	0.074	Лечение фобических расстройств
4l	0.76	0.051	Лечение фобических расстройств
4m	0.83	0.025	Ингибитор диметилаллилтрансферазы
	0.74	0.006	Анксиолитический
	0.73	0.035	Ингибитор акроцилиндропепсина
	0.73	0.035	Ингибитор сахаропепсинов
	0.73	0.035	Ингибитор химозина
4n	0.72	0.003	Антагонист нейропептида Y2
	0.76	0.047	Ингибитор диметилаллилтрансферазы

[a] P_a – вероятность наличия активности
[b] P_i – вероятность отсутствия активности

2.50 м.д.) или ЯМР ^{13}C (δ_C 39.5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана, форма сигналов с – синглет, д – дублет, т – триплет, д.д – дублет дублетов, т.д – триплет дублетов, м – мультиплет.

Для проведения антибактериального скрининга в качестве препарата сравнения использовали образец субстанции пефлоксацина мезилат (CAS 70458-95-6) производства Jin Jinle Chemical Co., Ltd (Китай).

Образцы эталонных штаммов *S. aureus* (ATCC-25923) получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC); штаммы *E. coli* (C600) и *Pseudomonas fluorescens* (IC7), *Bacillus subtillis* (ВКМ B3142Д) предоставлены лабораторией молекулярной биологии Института биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрябина РАН. Для культивации микроорганизмов использовали питательные среды LB Бульон (Леннокс) и LB Агар производства «ДИАЭМ» (Обнинск).

Методика синтеза 3-(4-толил)-4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-она (1) [28]. В пробирку для комбинаторного синтеза загружали 195 мг (1.3 ммоль) 4-толиламидоксима и 2 мл ДМСО, последовательно добавили 140 мг (1.3 ммоль) метилхлорацетата и 170 мг (1.7 ммоль) *t*-BuONa, перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч, контролируя протекание реакции по ТСХ. После прохождения реакции выделяли реакционную смесь в холодную воду (20 мл), подкисляли полученный раствор 10% соляной кислотой до pH ~ 1. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе при 50°C.

Выход 0.03 г (12%), светло-желтый порошок, т.пл. 150–152°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 11.33 с (1H), 7.63 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.29 д (2H, *J* 8.0 Гц), 4.35 с (2H), 2.35 с (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 166.62, 152.24, 141.76, 129.86, 127.25, 126.88, 67.14, 21.61.

Общая методика получения 5-(хлорметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов 3a–e. В колбу, снабженной обратным холодильником загружали 10 ммоль амидоксима растворяли в 15 мл толуола, к полученному раствору прикапывали 15 ммоль хлорангидрида хлоруксусной кислоты при 50°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при температуре 100–110°C. Полноту протекания реакции контролировали методом ТСХ по исчерпанию амидоксима. По окончании реакции отгоняли растворитель под вакуумом. Полученное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии, используя в качестве элюента хлористый метилен.

3-Фенил-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол (3a) [24]. Выход 1.53 г (79%), белое вещество, т.пл. 38–40°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 8.11 д (2H, *J* 7.0 Гц), 7.38–7.52 м (3H), 4.77 с (2H). Найдено, %: C 55.48; H 3.67; N 14.47. $C_9H_7ClN_2O$. Вычислено, %: C 55.54; H 3.63; N 14.39.

3-(4-Фторфенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол (3b) [24]. Выход 1.70 г (80%), желтое масло. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 8.02–8.12 м (2H), 7.36–7.44 м (2H), 5.17 с (2H). Найдено, %: C 50.78; H 2.87; N 13.27. $C_9H_6ClFN_2O$. Вычислено, %: C 50.84; H 2.84; N 13.18.

3-(4-Метоксифенил)-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол (3c) [24]. Выход 1.45 г (65%), желтое вещество, т.пл. 38–40°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 8.05 д (2H, *J* 8.8 Гц), 7.02 д (2H, *J* 8.8 Гц), 4.76 с (2H), 3.73 с (3H). Найдено, %: C 53.49; H 4.07; N 12.57. $C_{10}H_9ClN_2O_2$. Вычислено, %: C 53.47; H 4.04; N 12.47.

3-[4-(Трифторметил)фенил]-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол (3d) [24]. Выход 1.83 г (70%), желтое масло. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 8.22 д (2H, *J* 8.2 Гц), 7.78 д (2H, *J* 8.2 Гц), 4.78 с (2H). Найдено, %: C 45.78; H 2.37; N 10.75. $C_{10}H_6ClF_3N_2O$. Вычислено, %: C 45.73; H 2.30; N 10.67.

3-[3-(Трифторметил)фенил]-5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол (3e). Выход 1.83 г (70%), коричневое масло. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 8.29 д (1H, *J* 8.0 Гц), 8.21 с (1H), 7.97 д (1H, *J* 7.0 Гц), 7.79–7.82 м (1H), 5.20 с (2H). Найдено, %: C 45.75; H 2.36; N 10.72. $C_{10}H_6ClF_3N_2O$. Вычислено, %: C 45.73; H 2.30; N 10.67.

Общая методика получения 5-(арилоксиметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов 4a–n. К 1 ммоль соответствующего фенола, растворенного в 5 мл ДМФА, добавляли 3 ммоль K_2CO_3, 0.5 ммоль KI

и 1 ммоль 5-(хлорметил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4–20 ч. Реакцию останавливали при исчерпании исходных веществ по ТСХ. Реакционную смесь выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

3-Фенил-5-(феноксиметил)-1,2,4-оксадиазол (4a) [17]. Выход 151 мг (60%), кристаллическое вещество бежевого цвета, т.пл. 81–82°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3058 (C_{Ar}–H), 1596, 1572 (C=N), 1434, 1230 (C–O–C), 1065. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 8.05 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.55–7.63 м (3H), 7.31 д (2H, *J* 8.4 Гц), 7.01–7.15 м (3H), 5.58 с (2H). Найдено, %: C 71.48; H 4.65; N 11.21. $C_{15}H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: C 71.42; H 4.79; N 11.10.

5-[(4-Метоксифенокси)метил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (4b). Выход 178 мг (63%), кристаллическое вещество оранжевого цвета, т.пл. 89–90°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3076 (C_{Ar}–H), 1595, 1572 (C=N), 1437, 1222 (C–O–C), 1069. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 8.02 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.48–7.51 м (3H), 7.02 д (2H, *J* 7.8 Гц), 6.89 д (2H, *J* 7.8 Гц), 5.49 с (2H), 3.63 с (3H). Найдено, %: C 68.01; H 5.9; N 9.97. $C_{16}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: C 68.07; H 5.0; N 9.92.

5-(4-Толилоксиметил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (4c). Выход 160 мг (60%), кристаллическое вещество бежевого цвета, т.пл. 113–114°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3062 (C_{Ar}–H), 1595, 1573 (C=N), 1437, 1235 (C–O–C), 1069. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 8.02 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.48–7.52 м (3H), 7.08 д (2H, *J* 7.8 Гц), 6.98 д (2H, *J* 7.8 Гц), 5.50 с (2H), 2.11 с (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 175.21, 168.76, 155.75, 131.96, 131.60, 130.36, 129.09, 127.76, 126.59, 115.06, 61.64, 20.72. Найдено, %: C 72.10; H 5.38; N 10.59. $C_{16}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: C 72.16; H 5.30; N 10.52.

5-(Феноксиметил)-3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (4d). Выход 178 мг (66%), кристаллическое вещество розового цвета, т.пл. 96–97°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3058 (C_{Ar}–H), 1599, 1576 (C=N), 1433, 1223 (C–O–C), 1065. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 8.06 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.38 д (2H, *J* 8.8 Гц), 7.32 д (2H, *J* 7.8 Гц), 6.99–7.09 м (3H), 5.58 с (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 175.16, 167.98, 166.17, 163.66, 157.77, 129.99, 129.96, 129.90, 122.60, 116.44, 116.22, 115.11, 61.33. Найдено, %: C 66.61; H 4.18; N 10.43. $C_{15}H_{11}FN_2O_2$. Вычислено, %: C 66.66; H 4.10; N 10.37.

5-[(4-Нитрофенокси)метил]-3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (4e). Выход 183 мг (58%), кристаллическое вещество бежевого цвета, т.пл. 177–178°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3083 (C_{Ar}–H), 1606, 1507 (NO_2), 1449, 1342 (NO_2), 1256 (C–O–C), 1065. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 8.25 д (2H, *J* 8.2 Гц), 8.05 д (2H, *J* 8.2 Гц), 7.42 д (2H, *J* 8.4 Гц), 7.33 д (2H, *J* 8.4 Гц), 5.79 с (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 173.77, 168.14, 166.28, 163.77, 162.26, 130.01, 129.92, 126.27, 116.55, 116.33, 115.13, 61.35. Найдено, %: C 57.10; H 3.28; N 13.39. $C_{15}H_{10}FN_3O_4$. Вычислено, %: C 57.15; H 3.20; N 13.33.

5-[(4-Метоксифенокси)метил]-3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (4f). Выход 138 мг (46%), кристаллическое вещество бежевого цвета, т.пл. 99–100°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3076 (C_{Ar}–H), 1606, 1577 (C=N), 1436, 1220 (C–O–C), 1069. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 8.06 д (2H, *J* 8.2 Гц), 7.40 д (2H, *J* 8.2 Гц), 7.02 д (2H, *J* 8.8 Гц), 6.89 д (2H, *J* 8.8 Гц), 5.50 с (2H), 3.69 с (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО), δ, м.д.: 170.64, 163.19, 161.40, 158.90, 150.49, 147.16, 125.23, 118.06, 111.76, 111.47, 110.27, 57.61, 51.14. Найдено, %: C 64.12; H 4.43; N 9.39. $C_{16}H_{13}FN_2O_3$. Вычислено, %: C 64.00; H 4.36; N 9.33.

5-(4-Толилоксиметил)-3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (4g). Выход 136 мг (48%), кристаллическое вещество бежевого цвета, т.пл. 131–132°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3062 (C_{Ar}–H), 1606, 1577 (C=N), 1435, 1229 (C–O–C), 1069. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 8.05 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.41 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.12 д (2H, *J* 7.8 Гц), 6.97 д (2H, *J* 7.8 Гц), 5.53 с (2H), 2.23 с (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 175.34, 167.96, 166.15, 155.71, 132.01, 130.38, 129.99, 129.90, 116.43, 116.21, 115.03, 61.58, 30.75. Найдено, %: C 67.68; H 4.56; N 9.94. $C_{16}H_{13}FN_2O_2$. Вычислено, %: C 67.60; H 4.61; N 9.85.

3-[(4-Трифторметил)фенил]-5-(феноксиметил)-1,2,4-оксадиазол (4h). Выход 150 мг (47%), кристаллическое вещество бежевого цвета, т.пл. 102–103°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1600, 1577 (C=N), 1445, 1322 (CF_3), 1231 (C–O–C), 1158, 1118, 1064. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 8.18 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.50 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.28–7.32 м (2H), 6.95–7.07 м (3H), 5.30 с (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 175.59, 167.82, 157.72, 133.53, 133.21, 129.99, 128.13, 126.18, 126.14, 126.10, 126.06, 125.27, 122.68, 115.11, 61.31. Найдено, %: C 60.09; H 3.41; N 8.83. $C_{16}H_{11}F_3N_2O_2$. Вычислено, %: C 60.00; H 3.46; N 8.75.

5-[(4-Нитрофенокси)метил]-3-(4-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазол (4i). Выход 168 мг (46%), кристаллическое вещество желтого цвета, т.пл. 172–174°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3087 (C_{Ar}–H), 1608, 1579 (C=N), 1508 (NO_2), 1451, 1316, 1258 (C–O–C), 1166, 1137, 1060. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 8.14–8.31 м (4H), 7.73 д (2H, *J* 7.8 Гц), 7.10 д (2H, *J* 7.8 Гц), 5.45 с (2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 174.19, 167.98, 162.18, 143.04, 133.42, 129.61, 128.14, 126.29, 125.21, 122.50, 115.13, 61.34. Найдено, %: C 52.68; H 2.72; N 11.59. $C_{16}H_{10}F_3N_3O_4$. Вычислено, %: C 52.61; H 2.76; N 11.50.

5-(4-Толилоксиметил)-3-(4-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазол (4j). Выход 164 мг (49%), кристаллическое вещество бежевого цвета, т.пл. 133–135°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1597, 1578 (C=N), 1445, 1321 (CF_3), 1234 (C-O-C), 1165, 1120, 1063. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 8.18 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.50 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.18 д (2H, *J* 8.0 Гц), 6.88 д (2H, *J* 8.0 Гц), 5.30 с (2H), 2.25 с (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 175.77, 167.79, 155.68, 151.81, 151.69, 151.61, 151.58, 132.11, 130.40, 129.98, 128.13, 126.08, 122.57, 115.04, 61.58, 20.71. Найдено, %: C 61.01; H 3.98; N 8.32. $C_{17}H_{13}F_3N_2O_2$. Вычислено, %: C 61.08; H 3.92; N 8.38.

5-[(4-Метоксифенокси)метил]-3-(3-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазол (4k). Выход 164 мг (47%), кристаллическое вещество бежевого цвета, т.пл. 108–110°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3076 (C_{Ar}–H), 1622, 1579 (C=N), 1437, 1325 (CF_3), 1228 (C–O–C), 1174, 1135, 1064. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 8.35–8.40 м (2H), 7.71 д (1H, *J* 7.7 Гц), 7.56–7.62 м (1H), 6.90 д (2H, *J* 8.0 Гц), 6.77 д (2H, *J* 8.0 Гц), 5.25 с (2H), 3.75 с (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 175.82, 167.78, 155.32, 151.87, 130.86, 129.72, 128.25, 128.21, 128.18, 128.14, 127.49, 124.79, 124.75, 122.53, 116.54, 115.06, 62.38, 55.89. Найдено, %: C 58.22; H 3.79; N 8.08. $C_{17}H_{13}F_3N_2O_3$. Вычислено, %: C 58.29; H 3.74; N 8.00.

5-(4-Толилоксиметил)-3-(3-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазол (4l). Выход 177 мг (53%), кристаллическое вещество белого цвета, т.пл. 133–135°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3063 (C_{Ar}–H), 1609, 1579 (C=N), 1438, 1324 (CF_3), 1237 (C–O–C), 1174, 1134, 1065. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 8.33 с (1H), 8.23 д (1H, *J* 8.4 Гц), 7.72 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.58–7.62 м (1H), 7.06 д (2H, *J* 8.0 Гц), 6.86 д (2H, *J* 8.0 Гц), 5.25 с (2H), 2.25 с (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 175.77, 167.79, 155.66, 132.10, 130.86, 130.41, 129.71, 128.24, 128.21, 128.17, 128.13, 127.49, 124.82, 124.79, 124.75, 124.71, 115.03, 61.59, 20.72. Найдено, %: C 61.18; H 3.96; N 8.43. $C_{17}H_{13}F_3N_2O_2$. Вычислено, %: C 61.08; H 3.92; N 8.38.

3-(4-Метоксифенил)-5-[(4-метоксифенокси)метил]-1,2,4-оксадиазол (4m). Выход 171 мг (49%), кристаллическое вещество серого цвета, т.пл. 83–84°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3006 (C_{Ar}–H), 1612, 1572 (C=N), 1442, 1231 (C–O–C), 1070. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 8.02 д (2H, *J* 8.0 Гц), 6.95–7.02 м (6H), 5.25 с (2H), 3.84 с (3H), 3.75 с (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 174.96, 168.44, 162.30, 155.20, 151.99, 129.38, 119.01, 116.53, 115.01, 114.50, 62.42, 55.89, 55.60. Найдено, %: C 65.33; H 5.18; N 8.94. $C_{17}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: C 65.38; H 5.16; N 8.97.

3-(4-Метоксифенил)-5-(4-нитрофеноксиметил)-1,2,4-оксадиазол (4n). Выход 167 мг (51%), кристаллическое вещество песочного цвета, т.пл. 170–172°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3084 (C_{Ar}–H), 1610, 1574 (C=N), 1514 (NO_2), 1464, 1250 (C–O–C), 1343 (NO_2), 1064. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 8.20 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.94 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.08 д (2H, *J* 8.0 Гц), 6.94 д (2H, *J* 8.0 Гц), 5.80 с (2H), 2.40 с (3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 199.55, 173.33, 162.55, 162.34, 129.40, 126.26, 118.62, 115.15, 114.60,

82.02, 61.41, 55.63. Найдено, %: C 58.77; H 4.08; N 12.80. $C_{16}H_{13}N_3O_5$. Вычислено, %: C 58.72; H 4.00; N 12.84.

Исследование антибактериальной активности синтезированных соединений. Исследование антибактериальной активности образцов химических соединений выполнено методом двойных серийных разведений в соответствии с рекомендациями [27]. Изменение интенсивности светопропускания при воздействии растворов исследуемых веществ в диапазоне концентраций 0–250 мкг/мл проводили с использованием спектрофотометра 512 UV/VIS Bibby Scientific Jenway 6715. В стерильной пластиковой пробирке типа «эппендорф» взвешивали 5.0 мг исследуемого препарата и растворяли в 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО), 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 4 мл одноразовые кюветы для спектрофотометра и производили последовательное двукратное разведение. Полученные разведения препарата: 0.5–1–2–4–8–16—32–62.5–125–250 мкг/мл. Готовили стерильные кюветы с контролем питательной среды/«бланк» и помещали в холодильник, а кюветы с контролем роста рабочей суспензии (1% контроль) помещали в инкубатор при 37°C. Затем 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 инкубировали в течение 16–20 ч в термостате при температуре +35°C. По окончании инкубации рост бактерий регистрировали турбидиметрическим методом по изменению оптической плотности суспензии с помощью спектрофотометра (длина волны излучения – 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 антибиотик пефлоксацин в концентрации, равной минимальной концентрации исследуемых веществ, 2) 1% контроля (рабочая суспензия, разведенная в 100 раз), 3) каждой концентрации исследуемого вещества. По полученным данным оптической плотности строили график зависимости A от концентрации препарата. Минимальной подавляющей концентрацией (МПК) считали концентрацию препарата, при которой среднее значение светопропускания суспензии (по результатам трех опытов) значимо не превышало 1% среднего значения контроля роста и/или точку выхода кривой на плато.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан препаративный метод синтеза 5-(арилоксиметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов **4a–n** с использованием реакции алкилирования замещенных фенолов 5-(хлорметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолами в системе K_2CO_3/KI/ДМФА, обеспечивающего широкое химическое разнообразие получаемых продуктов и общий выход по двухстадийному процессу в диапазоне 46–66%.

На примере взаимодействия 4-толиламидоксима с метиловым эфиром хлоруксусной кислоты в суперосновной среде *t*-BuONa/ДМСО продемонстрирован новый подход к синтезу малоизученного класса 3-R-4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-онов.

Проведенный скрининг полученных производных на чувствительных штаммах *Staphylococcus aureus*, *Bacillus Subtillis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens* показал отсутствие антибактериальной активности в концентрациях исследуемых препаратов в концентрациях вплоть до 250 мкг/мл, что свидетельствует в пользу вероятной малой токсичности данных объектов для кишечной и слизистой микрофлоры человека.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования в области разработки методов синтеза целевых соединений выполнены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-600-64.

Биологическая активность синтезированных соединений исследована 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).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шетнев Антон Андреевич, ORCID: http//orcid.org/0000-0002-4389-461X

Васильева Елена Андреевна, ORCID: http//orcid.org/0000-0001-6855-0883

Проскурина Ирина Константиновна, ORCID: http//orcid.org/0000-0001-6086-1978

Форостянко Анна Сергеевна, ORCID: http//orcid.org/0000-0002-3222-8638

Преснухина София Игоревна, ORCID: http//orcid.org/0000-0003-2080-0657

Тарасенко Марина Владимировна, ORCID: http//orcid.org/0000-0001-5720-2664

Лебедев Антон Сергеевич, ORCID: http//orcid.org/0000-0002-0856-3209

Ивановский Сергей Александрович, ORCID: http//orcid.org/0000-0002-1421-9236

Котов Александр Дмитриевич, ORCID: http//orcid.org/0000-0002-0567-2880

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gudipati R., Anreddy R.N., Manda S. *Saudi Pharm. J.* **2011**, *19*, 153–158. doi 10.1016/j.jsps.2011.03.002
2. Gan X., Hu D., Chen Z., Wang Y., Song B. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2017**, *27*, 4298–4301. doi 10.1016/j.bmcl.2017.08.038
3. Rane R.A., Gutte S.D., Sahu N.U. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2012**, *22*, 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. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2011**, *21*, 5735–5738. doi 10.1016/j.bmcl.2011.08.022
5. Vaidya A., Jain S., Jain P. *Mini Rev. Med. Chem*. **2016**, *16*, 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., Supuran C. *Eur. J. Med. Chem*. **2019**, *164*, 92–105. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.049
7. Krasavin M., Shetnev, A., Sharonova T., Baykov S., Tuccinardi T., Kalinin S., Supuran C.T. *Bioorg. Chem*. **2018**, *76*, 88–97. doi 10.1016/j.bioorg.2017.10.005
8. Lakshmithendrala K., Saravanan K., Elancheran R., Archana K., Manikandan N., Arjun H.A., Ramanathan M., Lokanath N.K., Kabilan S. *Eur. J. Med. Chem*. **2019**, *168*, 1–10. doi 10.1016/j.ejmech.2019.02.033
9. Sun H., Tawa G., Wallqvist A. *Drug Discovery Today*. **2012**, *17*, 310–324. doi 10.1016/j.drudis.2011.10.024
10. Amarasinghe Kande K. D., Matthew M.B., Srivastava A., Gray J.L. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 3629–3631. doi 10.1002/chin.200636130
11. Augustine J.K., Akabote V., Hegde S.G., Alagarsamy P. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 5640–5643. doi 10.1021/jo900818h
12. Deegan T.L., Nitz T.J., Cebzanov D., Pufko D.E., Porco J.A. Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1999**, *9*, 209–212. doi 10.1016/s0960-894x(98)00712-4
13. Howe R.K., Schleppnik F.M. *J. Heterocycl. Chem*. **1982**, *19*, 721–726. doi 10.1002/jhet.5570190404
14. Nishiwaki N., Kobiro K., Hirao S., Sawayama J., Saigo K., Ise Y., Okajima Y., Ariga M. *Org. Biomol. Chem*. **2011**, *9*, 6750–6754. doi 10.1039/C1OB05682D
15. Baykov S., Sharonova T., Osipyan A., Rozhkov S., Shetnev A., Smirnov A. *Tetrahedron Lett*. **2016**, *26*, 2898–2900. doi 10.1016/j.tetlet.2016.05.071
16. Шетнев А.А., Панкратьева В.Е., Куничкина А.С., Власов А.С., Проскурина И.К., Котов А.Д., Корсаков М.К. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1064–1070. [Shetnev A.A., Pankratieva V.E., Kunichkina A.S., Vlasov A.S., Proskurina I.K., Kotov A.D., Korsakov M.K. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 1181–1186.] doi 10.31857/S0514749220070095
17. Sharonova T., Pankrat'eva V., Savko P., Baykov S., Shetnev A. *Tetrahedron Lett*. **2018**, *59*, 2824–2827. doi 10.1016/j.tetlet.2018.06.019
18. Trofimov B.A., Schmidt E.Yu., Vasil'tsov A.M., Mikhaleva A.I., Zaitsev A.B., Morozova L.V., Gorshkov A.G., Henkelmann J., Arndt Jan-Dirk. *Synthesis*. **2001**, *16*, 2427–2430. doi 10.1055/s-2001-18721
19. Shetnev A., Baykov S., Kalinin S., Belova A., Sharoyko V., Rozhkov A., Krasavin M. *Int. J. Mol. Sci*. **2019**, *20*, 1699–1709. doi 10.3390/ijms20071699
20. Shetnev A., Osipyan A., Baykov S., Sapegin A., Chirkova Z., Korsakov M., Petzer A., Engelbrecht I.,

Petzer J.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2019**, *29*, 40–46. doi 10.1016/j.bmcl.2018.11.018

21. Tarasenko M., Sidneva V., Belova A., Romanycheva A., Sharonova T., Baykov S., Shetnev A., Kuznetsov M. *Arkivoc*. **2018**, *7*, 458–470. doi 10.24820/ark.5550190.p010.760
22. Shetnev A.A., Zubkov F.I. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2017**, *53*, 495–497. doi 10.1007/s10593-017-2081-1
23. Ke S., Cao X., Liang Y., Wang K., Yang Z. *Mini-Rev. Med. Chem*. **2011**, *11*, 642–657. doi 10.2174/138955711796268769
24. Dürüst Y., Karakus H., Kaiser M., Tasdemir D. *Eur. J. Med. Chem*. **2012**, *48*, 296–304. doi 10.1016/j.ejmech.2011.12.028
25. Поплавская И.А., Курмангалиева Р.Г. *Химия амидоксимов*. Алма-Ата: Наука, **1988**.
26. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глориозова Т.А., Лагунин А.А., Дружиловский Д.С., Рудик А.В., Столбов Л.А., Дмитриев А.В., Тарасова О.А., Иванов С.М., Погодин П.В. *Изв. Акад. наук. Сер. хим*. **2019**, *12*, 2143–2154. [Poroikov V.V., Filimonov D.A., Gloriozova 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*. **2019**, *68*, 2143–2154.] doi 10.1007/s11172-019-2683-0
27. *CLSI*, *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard*, 9th Edn. CLSI document M07-A9, Clinical and Laboratory Standards Institute. USA. 2012.
28. Hussein Q.A. *Heterocycles*. **1987**, *26*, 163–165. doi 10.3987/r-1987-01-0163

Synthesis and Biological Activity of 5-(Aryloxymethyl)-3-aryl-1,2,4-oxadiazoles Derivatives

A. A. Shetnev[a, *], E. A. Vasilieva[b], I. K. Proskurina[b], A. S. Forostyanko[b], A. S. Lebedev[c], S. I. Presnukhina[a], M. V. Tarasenko[a], S. A. Ivanovskii[a], and A. D. Kotov[b]

[a] *Pharmaceutical Technology Transfer Center, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, ul. Respublikanskaya, 108, Yaroslavl, 150000 Russia*
[b] *Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, ul. Respublikanskaya, 108, Yaroslavl, 150000 Russia*
[c] *Yaroslavl State University named after P.G. Demidov, ul. Sovetskaya, 14, Yaroslavl 150003 Russia*
**e-mail: zlodeus@gmail.com*

Received August 23, 2021; revised September 11, 2021; accepted September 14, 2021

The article describes a preparative method for the synthesis of new 5-(aryloxymethyl)-3-aryl-1,2,4-oxadiazoles in 46–66% yields, based on the alkylation reaction of phenols with 5-(chloromethyl)-3-aryl-1,2,4-oxadiazoles. These compounds can be used as cytostatic and antiglaucoma agents, as well as agents for the treatment of neurodegenerative diseases. The absence of antibacterial activity of the studied derivatives was shown, which indicates the probable low toxicity of these objects for the intestinal and mucous microflora of humans.

Keywords: amidoximes, 1,2,4-oxadiazoles, ethers, synthesis, antimicrobial activity