УДК 541.135 + 544.17 + 547.1

ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ ИЗОТИАЗОЛ- И ИЗОКСАЗОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2019 г. Е. А. Дикусар[a, *], С. К. Петкевич[a], Н. А. Жуковская[a], Т. Д. Зверева[a], П. В. Курман[b]

[a] *ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси» (ИФОХ НАН Беларуси), 220072, Беларусь, г. Минск, ул. Сурганова 13*
**e-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by*

[b] *ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» (ИБХ НАН Беларуси), 220141, Беларусь, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича 5/3*

Поступила в редакцию 7 июня 2018 г.
После доработки 13 июля 2018 г.
Принята к публикации 24 августа 2018 г.

Взаимодействием замещенных ароматических и алифатических аминов с хлорангидридами изоксазол- и изотиазолкарбоновых кислот разработаны удобные подходы к синтезу функционально замещенных амидов, содержащих изоксазольный и изотиазольный гетероциклы в молекуле. Найдено оптимальное соотношение хлорангидрид –амин(гидрохлорид амина) – триэтиламин в реакциях ацилирования аминов, не затрагивающее замещение активного экзоциклического атома хлора в положении 5 изотиазольного кольца. Функционально замещенные амиды карбоновых кислот являются потенциально биологически активными соединениями.

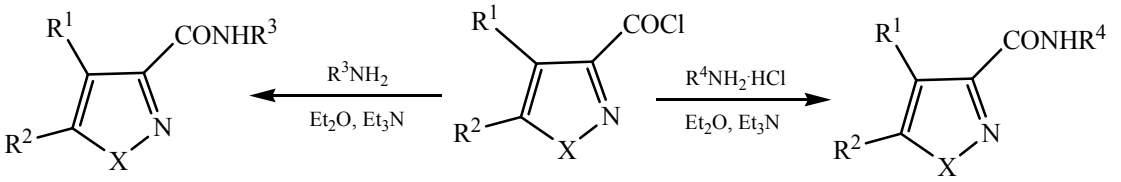
Ключевые слова: ароматические и алифатические амины, изоксазолы, изотиазолы, гетероциклы, хлорангидриды карбоновых кислот, функционально замещенные амиды, биологически активные соединения.

DOI: 10.1134/S0514749219040086

Среди проблем, возникающих при конструировании новых практически значимых соединений, ключевыми следует выделить идентификацию наиболее перспективных функциональных групп и обеспечение их оптимального пространственного взаиморасположения, что необходимо для проявления требуемых свойств конечной молекулярной структурой. Последнее зачастую достигается при использовании специфических линкеров, которые могут, кроме того, являться и важными функциональными элементами молекул. Примером линкеров такого типа, являются функционально замещенные амиды карбоновых кислот. Участие амидов насыщенных и ароматических карбоновых кислот в процессах биорегуляции в качестве эндогенных биоэффекторных липидов установлено и доказано работами 1990-х гг. Эти достаточно простые по структуре соединения способны действовать как высокоактивные нейромодуляторы (*ANA*, *олеамид*), а также как регуляторы процессов в периферических органах и тканях (*ANA*, *PEA*, *эрукамид*). Высокая биологическая активность амидов, рецепторный механизм их действия, наличие систем синтеза и деградации позволяют рассматривать амиды карбоновых кислот в качестве родоначальников нового класса биорегуляторов. К этому же классу, по-видимому, можно отнести амиды насыщенных и ароматических карбоновых кислот с биоактивными аминами (например, серотонином, дофамином и др.), наличие которых в живых клетках пока не показано, но высокая и специфическая биологическая активность которых свидетельствует об их возможных биоэффекторных функциях [1−3].

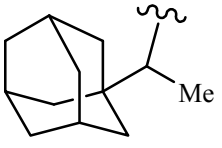
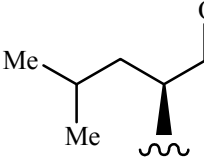
Ранее мы сообщали о получении амидов 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты [4]. В настоящем сообщении представлены результаты по синтезу функционально замещенных амидов, содержащих изоксазольный (**1–3**, **5–7**, **9**, **10**, **12**, **13**, **15–17**, **19**, **20**, **22**, **23**) и изотиазольный (**4**, **8**, **11**, **14**, **18**, **21**, **24**) гетероциклы в молекуле, основанному на взаимодействии хлорангидридов замещенных

Схема 1.



1-18 **19-24**

R^3 = 4-$C_6H_4N{=}NC_6H_5$ (**1**–**4**), 2-$C_6(4,5\text{-}Me_2)H_2N{=}NC_6H_5$ (**5**–**8**), 3-$C_6H_4CO_2Et$ (**9**–**11**), 4-$C_6H_4CO_2Et$ (**12**–**14**), 4-$C_6H_4SO_2NH_2$ (**15**–**18**); X = O (**1**–**3**, **5**–**7**, **9**, **10**, **12**, **13**, **15**–**17**, **19**, **20**, **22**, **23**); X = S (**4**, **8**, **11**, **14**, **18**, **21**, **24**); R^1 = H, R^2 = Ph (**1**, **5**, **9**, **12**, **15**, **19**, **22**), 4-MeC_6H_4 (**2**, **6**, **10**, **13**, **16**, **20**, **23**), 2,5-$Me_2C_6H_3$ (**3**, **7**, **17**); R^1 = R^2 = Cl (**4**, **8**, **11**, **14**, **18**, **21**, **24**);

R^4 =  (**19**–**21**);  (**22**–**24**).

изоксазол- и изотиазолкарбоновых кислот с соответствующими функционально замещенными аминами. Синтез амидов (**1–24**) проводили в среде сухого эфира при 20–23°C в присутствии триэтиламина. При синтезе амидов (**1–18**) использовалось соотношение исходных реагентов (хлорангидрид–амин–триэтиламин, 1.1:1.0:1.2), при получении амидов (**19–24**) – (хлорангидрид–гидрохлорид амина–триэтиламин, 1.1:1.0:2.4). Выход амидов (**1–24**) составлял 84–88% (схема 1).

Состав и строение полученных функционально замещенных амидов **1−24** были установлены на основании данных ИК, ЯМР ^{1}H, ^{13}C, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектр соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nikolet в KBr. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-500. Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов дейтерированных растворителей: $CDCl_3$ (δ_H 7.26 м.д., δ_C 77.2 м.д.); DMSO-d_6 (δ_H 2.50 м.д., δ_C 40.1 м.д.). Масс-спектры получены на приборе Agilent 5975 inert MSD / 6890N Network GC System в режиме ионизации электронным ударом с энергией электронов 70 эВ; капиллярная колонка HP-5MS (30 м×0.25 мм×0.25 мкм); фаза – 5% PhMe Silicone; температура испарителя +250°C. Хлорангидриды замещенных изоксазол- и изотиазолкарбоновых кислот получали по методикам [5–8].

Амиды 1−18 (*общая методика*). Смесь 2.2 ммоль хлорангидрида изоксазол- или изотиазолкарбоновой кислоты, 2.0 ммоль амина и 0.25 г (2.4 ммоль) триэтиламина в 50 мл абсолютного эфира перемешивали при 20–23°C в течение 10–12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром (3×10 мл) и большим количеством горячей воды (5×50 мл, 50–60°C). Продукты реакций сушили на воздухе при 40–50°C 1–2 сут. Полученные амиды **1–18** не требовали дальнейшей очистки.

(*E*)-5-Фенил-*N*-(4-фенилдиазенил)фенилизоксазол-3-карбоксамид (1). Выход 87%, т.пл. 252–253°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3351 (NH), 3155, 3129, 3080, 3060, 3040, 1682 (C=O), 1604, 1570, 1533, 1504, 1447, 1439, 1404, 1335, 1307, 1243, 1220, 947, 920, 880, 843, 830, 790, 763, 720, 688, 670, 650, 610, 548. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.55 с (1$H_{изокс.}$), 7.55–7.63 м (6$H_{аром.}$), 7.88 д (2$H_{аром.}$, *J* 7.4 Гц), 7.96 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.7 Гц), 7.99 д (2$H_{аром.}$, *J* 7.4 Гц), 8.08 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.7 Гц), 11.14 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 100.86 ($CH_{изокс.}$), 121.44 (2$CH_{аром.}$), 123.04 (2$CH_{аром.}$), 124.13 (2$CH_{аром.}$), 126.47 (2$CH_{аром.}$), 129.99 (2$CH_{аром.}$), 130.05 (2$CH_{аром.}$), 131.61 (1$CH_{аром.}$), 131.86 (1$CH_{аром.}$), 126.80, 141.71, 148.87, 152.59, 158.15, 160.39, 171.31 (7$C_{четв.}$). Найдено, %: C 72.08; H 4.44; N 14.89. $[M]^+$ 368. $C_{22}H_{16}N_4O_2$. Вычислено, %: C 71.73; H 3.38; N 15.21. *M* 368.40.

(*E*)-5-(*p*-Толил)-*N*-(4-фенилдиазенил)фенилизоксазол-3-карбоксамид (2). Выход 88%, т.пл. 270–272°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3360 (NH), 3133, 3090,

3060, 3040, 3030, 2980, 2920, 2855, 1685 (C=O), 1610, 1603, 1536, 1509, 1453, 1440, 1409, 1402, 1330, 1012, 1303, 1241, 945, 870, 842, 814, 790, 766, 730, 720, 686, 670, 660, 645, 630, 610, 548. Найдено, %: C 72.61; H 4.83; N 14.25. $[M]^+$ 382. $C_{23}H_{18}N_4O_2$. Вычислено, %: C 72.24; H 4.74; N 14.65. *M* 382.42.

(*E*)-5-(2,5-Диметилфенил)-*N*-(4-фенилдиазенил)фенилизоксазол-3-карбоксамид (3). Выход 84%, т.пл. 182–183°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3297 (NH), 3162, 3136, 3090, 3080, 3070, 3060, 3040, 3020, 2982, 2940, 2921, 2845, 1683 (C=O), 1594, 1575, 1530, 1499, 1456, 1446, 1436, 1406, 1299, 1246, 1230, 1180, 1150, 1110, 940, 895, 855, 839, 820, 817, 790, 766, 725, 688, 655, 640, 630, 620, 553. Найдено, %: C 72.98; H 5.13; N 13.95. $[M]^+$ 396. $C_{24}H_{20}N_4O_2$. Вычислено, %: C 72.71; H 5.09; N 14.13. *M* 396.45.

(*E*)-4,5-Дихлор-*N*-(4-фенилдиазенил)фенилизотиазол-3-карбоксамид (4). Выход 88%, т.пл. 214–215°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3369 (NH), 3090, 3070, 3060, 3034, 1071 (C=O), 1603, 1529, 1461, 1433, 1412, 1351, 1304, 1237, 1184, 1154, 1141, 1116, 980, 920, 880, 843, 759, 740, 720, 686, 650, 640, 610, 547. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 7.46 т ($1H_{аром.}$, *J* 7.2 Гц), 7.51 т ($2H_{аром.}$, *J* 7.4 Гц), 7.86 д ($2H_{аром.}$, *J* 8.8 Гц), 7.91 д ($2H_{аром.}$, *J* 7.3 Гц), 7.97 д ($2H_{аром.}$, *J* 8.8 Гц), 9.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 120.09 ($2CH_{аром.}$), 122.96 ($2CH_{аром.}$), 124.27 ($2CH_{аром.}$), 129.26 ($2CH_{аром.}$), 131.06 ($1CH_{аром.}$), 125.61, 139.62, 149.52, 151.54, 152.79, 156.15, 156.55 ($7C_{четв.}$). Найдено, %: C 51.32; H 2.73; Cl 18.36; N 14.48; S 8.19. $[M]^+$ 376. $C_{16}H_{10}Cl_2N_4OS$. Вычислено, %: C 50.94; H 2.67; Cl 18.79; N 14.85; S 8.50. *M* 377.24.

(*E*)-*N*-4,5-Диметил-2-(фенилдиазенил)фенил-5-фенилизоксазол-3-карбоксамид (5). Выход 86%, т.пл. 212–213°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3325 (NH), 3143, 3126, 3075, 3055, 3030, 3020, 2918, 2856, 1694 (C=O), 1610, 1595, 1571, 1529, 1502, 1497, 1446, 1399, 1310, 1290, 1221, 1160, 960, 955, 880, 825, 818, 762, 710, 700, 687, 671, 610, 580, 520. Найдено, %: C 73.10; H 5.16; N 13.91. $[M]^+$ 396. $C_{24}H_{20}N_4O_2$. Вычислено, %: C 72.71; H 5.09; N 14.13. *M* 396.45.

(*E*)-*N*-4,5-Диметил-2-(фенилдиазенил)фенил-5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксамид (6). Выход 87%, т.пл. 219–220°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3324 (NH), 3136, 3072, 3040, 3024, 2962, 2919, 2854, 1682 (C=O), 1614, 1600, 1594, 1574, 1521, 1510, 1449, 1410, 1397, 1310, 1293, 1240, 1224, 1210, 1190, 1160, 1140, 1110, 960, 949, 885, 871, 828, 814, 790, 766, 715, 680, 760, 745, 720, 580, 560, 520. Найдено, %: C 73.34; H 5.49; N 13.28. $[M]^+$ 410. $C_{25}H_{22}N_4O_2$. Вычислено, %: C 73.15; H 5.40; N 13.65. *M* 410.48.

(*E*)-*N*-4,5-Диметил-2-(фенилдиазенил)фенил-5-(2,5-диметилфенил)изоксазол-3-карбоксамид (7). Выход 84%, т.пл. 177–178°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3349 (NH), 3186, 3127, 3080, 3060, 3040, 3027, 2971, 2918, 2855, 1689 (C=O), 1591, 1574, 1521, 1505, 1456, 1430, 1396, 1380, 1306, 1286, 1248, 1221, 1180, 1152, 1105, 1040, 960, 945, 885, 874, 832, 822, 806, 780, 763, 745, 680, 670, 630, 620, 580, 570, 521. Найдено, %: C 73.75; H 5.71; N 13.02. $[M]^+$ 424. $C_{26}H_{24}N_4O_2$. Вычислено, %: C 73.56; H 5.70; N 13.20. *M* 424.50.

(*E*)-4,5-Дихлор-*N*-(4,5-диметил-2-фенилдиазенил)фенилизотиазол-3-карбоксамид (8). Выход 86%, т.пл. 206–207°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3316 (NH), 3100, 3040, 3020, 2955, 2920, 2845, 1697 (C=O), 1602, 1590, 1573, 1521, 1475, 1455, 1407, 1367, 1347, 1312, 1298, 1249, 1185, 1152, 980, 951, 888, 842, 822, 760, 737, 705, 640, 630, 510. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 2.40 с (3H, Me), 2.45 с (3H, Me), 7.30 д.д ($1H_{аром.}$, *J* 8.5, 1.8 Гц), 7.33 д ($2H_{аром.}$, *J* 8.1 Гц), 7.69 д ($1H_{аром.}$, *J* 1.3 Гц), 7.86 д ($2H_{аром.}$, *J* 8.3 Гц), 8.67 д ($1H_{аром.}$, *J* 8.5 Гц), 11.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 21.09 (Me), 21.76 (Me), 120.22 ($1CH_{аром.}$), 121.13 ($1CH_{аром.}$), 122.97 ($2CH_{аром.}$), 130.08 ($2CH_{аром.}$), 133.40 ($1CH_{аром.}$), 125.48, 132.87, 134.16, 139.57, 142.28, 150.71, 151.00, 156.77, 157.04 ($9C_{четв.}$). Найдено, %: C 53.66; H 3.59; Cl 17.14; N 13.50; S 7.58. $[M]^+$ 404. $C_{18}H_{14}Cl_2N_4OS$. Вычислено, %: C 53.34; H 3.48; Cl 17.49; N 13.82; S 7.91. *M* 405.30.

Этил 3-(5-фенилизоксазол-3-карбоксамидо)-бензоат (9). Выход 84%, т.пл. 162–163°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3342 (NH), 3124, 3062, 3045, 2995, 2970, 2935, 2920, 2870, 2845, 1719 (C=O), 1693 (C=O), 1513, 1599, 1590, 1548, 1488, 1452, 1405, 1392, 1362, 1321, 1306, 1282, 1215, 1189, 1132, 1109, 1090, 1026, 1009, 945, 920, 910, 875, 866, 825, 807, 762, 751, 690, 680, 672, 610, 595, 530. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.41 т (3H, Me, *J* 7.1 Гц), 4.40 к (2H, CH_2, *J* 7.1 Гц), 7.05 с ($1H_{изокс.}$), 7.44–7.52 м ($4H_{аром.}$), 7.79–7.84 м ($2H_{аром.}$), 7.86 д.т ($1H_{аром.}$, *J* 7.8, 1.0 Гц), 8.01–8.07 м ($1H_{аром.}$), 8.22 т ($1H_{аром.}$, *J* 1.7 Гц), 8.71 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 14.48 (Me), 61.40 (CH_2), 99.34 ($CH_{изокс.}$), 121.13 ($1CH_{аром.}$), 124.55 ($1CH_{аром.}$), 126.16 ($2CH_{аром.}$), 126.21 ($1CH_{аром.}$), 129.35 ($2CH_{аром.}$), 129.47 ($1CH_{аром.}$), 131.08 ($1CH_{аром.}$),

126.77, 131.72, 137.31, 157.03, 159.36, 166.16, 172.37 (7$C_{четв.}$). Найдено, %: C 68.06; H 4.88; N 8.02. $[M]^+$ 336. $C_{19}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: C 67.85; H 4.80; N 8.33. *M* 336.35.

Этил 3-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксамидо]бензоат (10). Выход 85%, т.пл. 161–162°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3336 (NH), 3137, 3062, 3040, 2990, 2980, 2970, 2930, 2918, 2870, 2845, 1714 (C=O), 1689 (C=O), 1613, 1595, 1548, 1511, 1487, 1454, 1415, 1390, 1365, 1320, 1305, 1279, 1217, 1188, 1135, 1125, 1109, 1090, 1024, 1010, 947, 925, 910, 875, 860, 814, 760, 753, 712, 683, 670, 640, 630, 610, 590, 540. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.40 т (3H, MeCH_2, *J* 7.1 Гц), 2.41 с (3H, Me), 4.39 к (2H, CH_2, *J* 7.1 Гц), 6.99 с (1$H_{изокс.}$), 7.28 д (2$H_{аром.}$, *J* 8 Гц), 7.46 т (1$H_{аром.}$, *J* 7.9 Гц), 7.69 д (2$H_{аром.}$, *J* 8 Гц), 7.86 д.т (1$H_{аром.}$, *J* 7.8, 1.2 Гц), 8.04 д.т (1$H_{аром.}$, *J* 8.1, 1.2 Гц), 8.21 т (1$H_{аром.}$, *J* 1.8 Гц), 8.73 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 14.46 (MeCH_2), 21.69 (Me), 61.38 (CH_2), 98.70 ($CH_{изокс.}$), 121.08 (1$CH_{аром.}$), 124.51 (1$CH_{аром.}$), 126.06 (2$CH_{аром.}$), 126.14 (1$CH_{аром.}$), 129.43 (1$CH_{аром.}$), 129.99 (2$CH_{аром.}$), 124.02, 131.63, 137.32, 141.50, 157.10, 159.27, 166.15, 172.51 (8$C_{четв.}$). Найдено, %: C 68.79; H 5.23; N 7.85. $[M]^+$ 350. $C_{20}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C 68.56; H 5.18; N 8.00. *M* 350.37.

Этил 3-(4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксамидо)бензоат (11). Выход 85%, т.пл. 164–165°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3247 (NH), 3144, 3110, 3090, 3062, 3040, 3015, 3002, 2985, 2970, 2938, 2920, 2910, 2870, 2850, 1719 (C=O), 1665 (C=O), 1607, 1590, 1560, 1545, 1481, 1466, 1440, 1435, 1390, 1368, 1355, 1295, 1289, 1236, 1194, 1102, 1078, 1023, 1015, 1000, 985, 930, 905, 885, 870, 835, 810, 770, 756, 745, 710, 685, 670, 650, 599, 545, 525, 509. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.39 т (3H, Me, *J* 7.1 Гц), 4.38 к (2H, CH_2, *J* 7.1 Гц), 7.45 т (1$H_{аром.}$, *J* 8 Гц), 7.84 д.т (1$H_{аром.}$, *J* 7.8, 1.2 Гц), 8.07 д.т (1$H_{аром.}$, *J* 8.2, 1.2 Гц), 8.18 т (1$H_{аром.}$, *J* 1.8 Гц), 9.04 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 14.50 (Me), 61.39 (CH_2), 120.83 (1$CH_{аром.}$), 124.26 (1$CH_{аром.}$), 126.07 (1$CH_{аром.}$), 129.44 (1$CH_{аром.}$), 125.52, 131.62, 137.35, 151.44, 156.21, 156.70, 166.17 (7$C_{четв.}$). Найдено, %: C 45.62; H 3.02; Cl 20.17; N 7.86; S 9.04. $[M]^+$ 344. $C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_3S$. Вычислено, %: C 45.23; H 2.92; Cl 20.54; N 8.12; S 9.29. *M* 345.19.

Этил 4-(5-фенилизоксазол-3-карбоксамидо)бензоат (12). Выход 87%, т.пл. 183–185°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3348 (NH), 3155, 3129, 3090, 3070, 3045, 3030, 3000, 2975, 2960, 2935, 2895, 2875, 2840, 1710 (C=O), 1692 (C=O), 1610, 1600, 1580, 1541, 1495, 1480, 1451, 1433, 1404, 1365, 1311, 1269, 1245, 1220, 1180, 1140, 1114, 1370, 1037, 1008, 949, 920, 880, 849, 830, 810, 764, 692, 688, 675, 660, 610, 505. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.40 т (3H, Me, *J* 7.1 Гц), 4.38 к (2H, CH_2, *J* 7.1 Гц), 7.05 с (1$H_{изокс.}$), 7.45–7.55 м (3$H_{аром.}$), 7.77 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.7 Гц), 7.79–7.86 м (2$H_{аром.}$), 8.08 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.7 Гц), 8.75 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 14.40 (Me), 61.02 (CH_2), 99.19 ($CH_{изокс.}$), 119.23 (2$CH_{аром.}$), 126.04 (2$CH_{аром.}$), 129.25 (2$CH_{аром.}$), 130.97 (2$CH_{аром.}$), 131.03 (1$CH_{аром.}$), 126.55, 126.79, 141.00, 156.85, 159.16, 166.02, 172.35 (7$C_{четв.}$). Найдено, %: C 68.11; H 4.89; N 8.00. $[M]^+$ 336. $C_{19}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: C 67.85; H 4.80; N 8.33. *M* 336.35.

Этил 4-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксамидо]бензоат (13). Выход 87%, т.пл. 190–192°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3374 (NH), 3339 (NH), 3132 ($CH_{Изокс.}$), 3070, 3060, 3035, 2983, 2922, 2905, 2870, 2845, 1706 (C=O), 1692 (C=O), 1610, 1600, 1540, 1511, 1470, 1452, 1404, 1365, 1319, 1276, 1249, 1225, 1180, 1105, 1026, 1004, 947, 877, 860, 816, 771, 712, 695, 680, 630, 605, 510. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.40 т (3H, MeCH_2, *J* 7.1 Гц), 2.42 с (3H, Me), 4.38 к (2H, CH_2, *J* 7.9 Гц), 6.99 с (1$H_{изокс.}$), 7.30 д (2$H_{аром.}$, *J* 8 Гц), 7.70 д (2$H_{аром.}$, *J* 8 Гц), 7.77 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.6 Гц), 8.08 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.6 Гц), 8.74 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 14.52 (MeCH_2), 21.73 (Me), 61.13 (CH_2), 98.69 ($CH_{изокс.}$), 119.33 (2$CH_{аром.}$), 126.10 (2$CH_{аром.}$), 130.04 (2$CH_{аром.}$), 131.08 (2$CH_{аром.}$), 123.98, 126.86, 141.15, 141.62, 157.06, 159.22, 166.15, 172.68 (8$C_{четв.}$). Найдено, %: C 68.84; H 5.25; N 7.81. $[M]^+$ 350. $C_{20}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C 68.56; H 5.18; N 8.00. *M* 350.37.

Этил 4-(4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксамидо)бензоат (14). Выход 88%, т.пл. 165−166°C. ИК спектр, см$^{-1}$: 3299 (NH), 3101, 3070, 3051, 3007, 2983, 2934, 2895, 2870, 2845, 1699 (C=O), 1685 (C=O), 1605, 1588, 1523, 1475, 1460, 1440, 1411, 1395, 1370, 1360, 1349, 1316, 1305, 1277, 1255, 1239, 1185, 1174, 1140, 1103, 1081, 1017, 979, 888, 859, 850, 771, 742, 720, 698, 655, 626, 509. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.37 т (3H, Me, *J* 7.1 Гц), 4.34 к (2H, CH_2, *J* 7.1 Гц), 7.75 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.7 Гц), 8.01 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.7 Гц), 9.11 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 14.47 (Me), 61.08 (CH_2), 119.09 (2$CH_{аром.}$), 130.93 (2$CH_{аром.}$), 125.49, 126.63, 141.12, 151.48, 155.95,

156.59, 166.07 (7$C_{четв.}$). Найдено, %: C 45.54; H 3.08; Cl 20.32; N 7.89; S 8.97. $[M]^+$ 344. $C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_3S$. Вычислено, %: C 45.23; H 2.92; Cl 20.54; N 8.12; S 9.29. *M* 345.19.

***N*-(4-Сульфамоилфенил)-5-фенилизоксазол-3-карбоксамид (15).** Выход 85%, т.пл. 258−260°C. ИК спектр, $см^{-1}$: 3355, 3316, 3263 (NH), 3148, 3132, 1684 (C=O), 1594, 1572, 1535, 1495, 1449, 1397, 1335, 1306, 1251, 1221, 1158, 1095, 1030, 1006, 948, 910, 880, 829, 767, 727, 691, 677, 610, 590, 580, 543. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.34 с (2H, NH_2), 7.53 с (1$H_{изокс.}$), 7.55–7.59 м (3$H_{аром.}$), 7.85 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.7 Гц), 7.98 д.д (2$H_{аром.}$, *J* 7.4, 1.5 Гц), 8.00 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.7 Гц), 11.11 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 100.82 ($CH_{изокс.}$), 120.92 (2$CH_{аром.}$), 126.47 (2$CH_{аром.}$), 127.23 (2$CH_{аром.}$), 129.99 (2$CH_{аром.}$), 131.62 (1$CH_{аром.}$), 126.77, 140.16, 141.55, 158.25, 160.30, 171.36 (6$C_{четв.}$). Найдено, %: C 56.37; H 3.96; N 11.90; S 9.00. $C_{16}H_{13}N_3O_4S$. Вычислено, %: C 55.97; H 3.82; N 12.24; S 9.34.

***N*-(4-Сульфамоилфенил)-5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксамид (16).** Выход 88%, т.пл. 303−305°C. ИК спектр, $см^{-1}$: 3354, 3317, 3260 (NH), 3140, 3102, 3055, 3036, 2919, 2850, 1682 (C=O), 1613, 1594, 1535, 1508, 1454, 1310, 1396, 1380, 1340, 1306, 1250, 1222, 1160, 1110, 1096, 1030, 1020, 1008, 947, 907, 884, 829, 815, 770, 715, 699, 672, 620, 610, 586, 543. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.37 с (3H, Me), 7.34 с (2H, NH_2), 7.38 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.1 Гц), 7.44 с (1$H_{изокс.}$), 7.84 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.8 Гц), 7.86 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.1 Гц), 7.99 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.8 Гц), 11.09 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 21.68 (Me), 100.18 ($CH_{изокс.}$), 120.90 (2$CH_{аром.}$), 126.43 (2$CH_{аром.}$), 127.24 (2$CH_{аром.}$), 130.53 (2$CH_{аром.}$), 124.13, 140.14, 141.58, 141.66, 158.31, 160.25, 171.54 (7$C_{четв.}$). Найдено, %: C 57.39; H 4.23; N 11.41; S 8.52. $C_{17}H_{15}N_3O_4S$. Вычислено, %: C 57.13; H 4.23; N 11.76; S 8.97.

5-(2,5-Диметилфенил)-*N*-(4-сульфамоилфенил)изоксазол-3-карбоксамид (17). Выход 84%, т.пл. 245−246°C. ИК спектр, $см^{-1}$: 3385, 3305, 3272 (NH), 3156, 3070, 3020, 3010, 2970, 2925, 2970, 2845, 1674 (C=O), 1593, 1536, 1498, 1459, 1397, 1348, 1311, 1250, 1163, 1010, 1098, 1010, 990, 940, 900, 890, 855, 828, 812, 770, 701, 678, 625, 585, 546. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.35 с (3H, Me), 2.47 с (3H, Me), 7.24 с (1$H_{изокс.}$), 7.27 д (1$H_{аром.}$, *J* 7.8 Гц), 7.31 д (1$H_{аром.}$, *J* 7.8 Гц), 7.33 с (2H, NH_2), 7.62 с (1$H_{аром.}$), 7.84 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.8 Гц), 7.99 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.8 Гц), 11.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 20.97 (Me), 21.08 (Me), 103.21 ($CH_{изокс.}$), 120.86 (2$CH_{аром.}$), 127.21 (2$CH_{аром.}$), 129.26 (1$CH_{аром.}$), 132.02 (1$CH_{аром.}$), 132.09 (1$CH_{аром.}$), 126.13, 133.62, 136.33, 140.14, 141.55, 158.28, 159.85, 171.51 (8$C_{четв.}$). Найдено, %: C 58.44; H 4.70; N 11.06; S 8.25. $C_{18}H_{17}N_3O_4S$. Вычислено, %: C 58.21; H 4.61; N 11.31; S 8.63. *M* 371.41.

4,5-Дихлор-*N*-(4-сульфамоилфенил)изотиазол-3-карбоксамид (18). Выход 88%, т.пл. 268−269°C. ИК спектр, $см^{-1}$: 3340, 3316, 3251 (NH), 3107, 3045, 1686 (C=O), 1597, 1563, 1529, 1500, 1485, 1410, 1380, 1351, 1333, 1310, 1244, 1198, 1155, 1118, 1099, 1085, 1015, 985, 907, 887, 835, 827, 760, 698, 645, 629, 602, 547, 530, 519. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.32 с (2H, NH_2), 7.83 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.7 Гц), 7.95 д (2$H_{аром.}$, *J* 8.7 Гц), 11.11 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 120.58 (2$CH_{аром.}$), 127.30 (2$CH_{аром.}$), 123.74, 140.12, 141.50, 150.51, 158.26, 158.87 (6$C_{четв.}$). Найдено, %: C 34.47; H 2.08; Cl 19.82; N 11.66; S 17.96. $C_{10}H_7Cl_2N_3O_3S_2$. Вычислено, %: C 34.10; H 2.00; Cl 20.13; N 11.93; S 18.21.

Амиды 19−24 (*общая методика*). Смесь 2.2 ммоль хлорангидрида изоксазол- или изотиазолкарбоновой кислоты, 2.0 ммоль гидрохлорида амина и 0.5 г (4.8 ммоль) триэтиламина в 75 мл абсолютного эфира перемешивали при 20–23°C 20–24 ч. Выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали и промывали эфиром (3×20 мл). Эфирный раствор перемешивали в течение 4–6 ч с 1%-ным водным раствором $NaHCO_3$, органический слой отделяли и сушили Na_2SO_4. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из смеси эфир–гексан, 1:4.

***N*-1-(Адамантан-1-ил)этил-5-фенилизоксазол-3-карбоксамид (19).** Выход 84%, т.пл. 165−166°C. ИК спектр, $см^{-1}$: 3321 (NH), 3350, 3135, 3090, 3065, 3040, 2970, 2926, 2905, 2997, 2843, 1662 (C=O), 1610, 1590, 1575, 1539, 1495, 1448, 1426, 1380, 1360, 1345, 1335, 1320, 1245, 1168, 1090, 1070, 1030, 1020, 1005, 970, 949, 910, 885, 833, 775, 761, 686, 671, 626, 595, 540. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.16 д (3H, Me, *J* 6.9 Гц), 1.55–1.76 м (12H, 6CH_2), 2.01 уш.с (3H, 3CH_{Ad}), 3.91 к и 3.93 к (1H, CH, *J* 6.9 Гц), 6.74 уш.с и 6.76 уш.с (1H, NH), 6.98 с (1$H_{изокс.}$), 7.43–7.51 м (3$H_{аром.}$), 7.77–7.83 м

($2H_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 14.43 (Me), 28.30 ($3CH_{Ad}$), 36.99 ($3CH_2$), 38.41 ($3CH_2$), 53.38 (CH), 99.33 ($CH_{изокс.}$), 125.90 ($2CH_{аром.}$), 129.12 ($2CH_{аром.}$), 130.65 ($1CH_{аром.}$), 36.10, 126.88, 158.36, 159.44, 171.52 ($5C_{четв.}$). Найдено, %: C 75.73; H 7.59; N 7.64. $[M]^+$ 350. $C_{22}H_{26}N_2O_2$. Вычислено, %: C 75.40; H 7.48; N 7.99. *M* 350.46.

***N*-1-(Адамантан-1-ил)этил-5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксамид (20).** Выход 85%, т.пл. 180−181°C. ИК спектр, $см^{-1}$: 3411 (NH), 3130, 3040, 3030, 2995, 2972, 2922, 2900, 2848, 1680 (C=O), 1615, 1590, 1533, 1508, 1447, 1429, 1410, 1388, 1360, 1349, 1317, 1260, 1235, 1162, 1120, 1090, 1080, 1030, 1020, 1005, 970, 947, 935, 829, 808, 769, 710, 680, 635, 604, 572, 540. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.14 д (3H, Me, *J* 6.9 Гц), 1.53–1.74 м (12H, $6CH_2$), 2.00 уш.с (3H, $3CH_{Ad}$), 2.40 с (3H, $Me_{аром.}$), 3.89 к и 3.91 к (1H, CH, *J* 6.9 Гц), 6.71 уш.с и 6.73 уш.с (1H, NH), 6.90 с ($1H_{изокс.}$), 7.27 д ($2H_{аром.}$, *J* 8.1 Гц), 7.67 д ($2H_{аром.}$, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 14.57 (Me), 21.65 ($Me_{аром.}$), 28.46 ($3CH_{Ad}$), 37.15 ($3CH_2$), 38.57 ($3CH_2$), 53.50 (CH), 98.86 ($CH_{изокс.}$), 126.00 ($2CH_{аром.}$), 129.94 ($2CH_{аром.}$), 36.25, 124.36, 141.19, 158.60, 159.56, 171.88 ($6C_{четв.}$). Найдено, %: C 75.97; H 7.81; N 7.45. $[M]^+$ 364. $C_{23}H_{28}N_2O_2$. Вычислено, %: C 75.79; H 7.74; N 7.69. *M* 364.49.

***N*-1-(Адамантан-1-ил)этил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксамид (21).** Выход 86%, т.пл. 128−129°C. ИК спектр, $см^{-1}$: 3307 (NH), 3060, 2990, 2964, 2920, 2906, 2890, 2845, 1654 (C=O), 1535, 1527, 1488, 1460, 1445, 1380, 1359, 1345, 1319, 1240, 1190, 1164, 1120, 1112, 1090, 1076, 1020, 980, 969, 888, 880, 852, 831, 812, 770, 744, 710, 697, 659, 610, 515. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 1.13 д (3H, Me, *J* 6.9 Гц), 1.52–1.74 м (12H, $6CH_2$), 2.00 уш.с (3H, $3CH_{Ad}$), 3.83 к и 3.85 к (1H, CH, *J* 6.9 Гц), 6.97 уш.с и 6.99 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 14.61 (Me), 28.45 ($3CH_{Ad}$), 37.16 ($3CH_2$), 38.60 ($3CH_2$), 53.45 (CH), 36.25, 125.06, 150.56, 157.27, 158.58 ($5C_{четв.}$). Найдено, %: C 53.73; H 5.70; Cl 19.42; N 7.61; S 8.56. $[M]^+$ 358. $C_{16}H_{20}Cl_2N_2OS$. Вычислено, %: C 53.48; H 5.61; Cl 19.73; N 7.80; S 8.92. *M* 359.31.

Метил (*L*)-(5-фенилизоксазол-3-карбонил)-лейцинат (22). Выход 84%, т.пл. 56−57°C. ИК спектр, $см^{-1}$: 3352 (NH), 3160, 3131, 3090, 3080, 3060, 3040, 3000, 2957, 2928, 2871, 2860, 1749 (C=O), 1682, 1670 (C=O), 1612, 1590, 1573, 1539, 1495, 1448, 1387, 1370, 1355, 1338, 1316, 1280, 1260, 1245, 1206, 1164, 1142, 1090, 1074, 1042, 1025, 983, 948, 930, 850, 830, 800, 768, 694, 680, 655, 604, 555. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 0.97 т (6H, 2Me, *J* 6.7 Гц), 1.66–1.80 м [3H, $(Me)_2C\underline{H}C\underline{H}_2$], 3.76 с (3H, OMe), 4.78–4.87 м (1H, $C\underline{H}NH$), 6.95 с ($1H_{изокс.}$), 7.24 уш.с и 7.25 уш.с (1H, NH), 7.43–7.48 м ($3H_{аром.}$), 7.76–7.79 м ($2H_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.:21.93 (Me), 22.97 (Me), 25.01 [$(Me)_2\underline{C}H$], 41.55 (CH_2), 50.91 (OMe), 52.60 ($\underline{C}HNH$), 99.30 ($CH_{изокс.}$), 126.04 ($2CH_{аром.}$), 129.26 ($2CH_{аром.}$), 130.87 ($1CH_{аром.}$), 126.83, 158.82, 158.85, 171.80, 172.76 ($5C_{четв.}$). Найдено, %: C 64.91; H 6.45; N 8.36. $[M]^+$ 316. $C_{17}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 64.54; H 6.37; N 8.86. *M* 316.36.

Метил (*L*)-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбонил]-лейцинат (23). Выход 85%, т.пл. 103−104°C. ИК спектр, $см^{-1}$: 3361 (NH), 3134, 3100, 3085, 3070, 3035, 3002, 2958, 2927, 2873, 2860, 1744 (C=O), 1670 (C=O), 1612, 1590, 1536, 1508, 1449, 1430, 1390, 1375, 1335, 1320, 1292, 1257, 1211, 1190, 1162, 1140, 1125, 1116, 1039, 1020, 1000, 949, 935, 865, 855, 819, 780, 720, 680, 640, 574. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 0.98 т (6H, 2Me, *J* 6.5 Гц), 1.65–1.81 м [3H, $(Me)_2C\underline{H}C\underline{H}_2$], 2.40 с (3H, Me), 3.77 с (3H, OMe), 4.79–4.87 м (1H, $C\underline{H}NH$), 6.90 с ($1H_{изокс.}$), 7.19 уш.с и 7.21 уш.с (1H, NH), 7.28 д ($2H_{аром.}$, *J* 8.1 Гц), 7.67 д ($2H_{аром.}$, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.:21.68 ($\underline{Me}C_6H_4$), 21.98 (Me), 23.00 (Me), 25.05 [$(Me)_2\underline{C}H$], 41.64 (CH_2), 50.92 (OMe), 52.63 ($\underline{C}HNH$), 98.72 ($CH_{изокс.}$), 126.02 ($2CH_{аром.}$), 129.96 ($2CH_{аром.}$), 124.20, 141.32, 158.79, 158.95, 172.06, 172.79 ($6C_{четв.}$). Найдено, %: C 65.88; H 6.79; N 8.17. $[M]^+$ 330. $C_{18}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 65.44; H 6.71; N 8.48. *M* 330.38.

Метил (*L*)-(4,5-дихлоризотиазол-3-карбонил)-лейцинат (24). Выход 86%, т.пл. 53−54°C. ИК спектр, $см^{-1}$: 3322 (NH), 2956, 2940, 2902, 2870, 1743 (C=O), 1682 (C=O), 1526, 1470, 1438, 1386, 1365, 1352, 1273, 1255, 1208, 1180, 1154, 1110, 1076, 1020, 977, 955, 920, 865, 855, 840, 780, 738, 516. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 0.96 т (6H, 2Me, *J* 6 Гц), 1.63–1.79 м [3H, $(Me)_2C\underline{H}C\underline{H}_2$], 3.75 с (3H, OMe), 4.72–4.80 м (1H, $C\underline{H}NH$), 7.45 уш.с и 7.47 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 22.05 (Me), 22.95 (Me), 25.05 [$(Me)_2\underline{C}H$], 41.71 (CH_2), 50.83 (OMe), 52.62 ($\underline{C}HNH$), 125.15, 150.82, 156.17, 158.68, 173.00 ($5C_{четв.}$). Найдено, %: C 40.86; H 4.45; Cl 21.32; N 8.30; S 9.54. $[M]^+$ 324. $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O_3S$. Вычислено,

%: C 40.63; H 4.34; Cl 21.80; N 8.61; S 9.86. *M* 325.20.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шакирова А.Б., Подчезерцева А.В., Васильева М.Ю., Марданова Л.Г., Коркодинова Л.М., Колла В.Э., Вахрина М.И., Данилов Ю.Д. *Хим.-фарм. ж.* **2001**, *35*, 17.
2. Долженко А.В., Козьминых В.О., Колотова Н.В. *Хим.-фарм. ж.* **2003**, *37*, 10.
3. Долженко А.В., Колотова Н.В., Козьминых В.О., Котегов В.П. *Хим.-фарм. ж.* **2003**, *37*, 42.
4. Нечай Н.И., Дикусар Е.А., Поткин В.И., Кабердин Р.В. *ЖОрХ.* **2004**, *40*, 1050. [Nechai N.I., Dikusar E.A., Potkin V.I., Kaberdin R.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1009.] doi 10.1023/B:RUJO.0000045195.47004.a9
5. Поткин В.И., Гаджилы Р.А., Дикусар Е.А., Петкевич С.К., Жуковская Н.А., Алиев А.Г., Нагиева Ш.Ф. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 132. [Potkin V.I., Gadzhily R.A., Dikusar E.A., Petkevich S.K., Zhukovskaya N.A., Aliev A.G., Nagieva Sh.F *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 127.] doi 10.1134/S1070428012010216
6. Potkin V.I., Bumagin N., Petkevich S., Lyakhov A.S., Rudakov D.A., Livantsov M.V., Golantsov N. *Synthesis*. **2012**, *44*, 151. doi 10.1055/s-0031-1289618
7. Поткин В.И., Петкевич С.К., Залесская Е.Г. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 892. [Potkin V.I., Petkevich S.K., Zalesskaya E.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 879.] doi 10.1134/S107042800906013X
8. Поткин В.И., Петкевич С.К., Клецков А.В., Дикусар Е.А., Зубенко Ю.С., Жуковская Н.А., Казбанов В.В., Пашкевич С.Г. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 1543. [Potkin V.I., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Dikusar E.A., Zubenko Yu.S., Zhukovskaya N.A., Kazbanov V.V., Pashkevich S.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1523.] doi 10.1134/S1070428013100205

Functionally Substituted Amides of Isothiazole- and Isoxazolecarboxylic Acids

E. A. Dikusar[a, *], S. K. Petkevich[a], N. A. Zhukovskaya[a], T. D. Zvereva[a], and P. V. Kurman[b]

[a] *Institute of Physical Organic Chemistry, NAS of Belarus, 220072, Belarus, Minsk, ul. Surganova 13*
**e-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by*

[b] *Institute of Bioorganic Chemistry, NAS of Belarus, 222141, Belarus, Minsk, ul. Akademika V.F. Kuprevicha 5/3*

Received June 7, 2018
Revised July 13, 2018
Accepted August 24, 2018

The interaction of substituted aromatic and aliphatic amines with chlorides of isoxazole- and isothiazolecarboxylic acid has developed convenient approaches to the synthesis of functionally substituted amides containing isoxazole and isothiazole heterocycles in the molecule. An optimal ratio of acid chloride – amine (amine hydrochloride) –triethylamine in amines acylation reactions was found, without affecting the replacement of the active exocyclic chlorine atom in position 5 of the isothiazole ring. Functionally substituted amides of carboxylic acids are potentially biologically active compounds.

Keywords: aromatic and aliphatic amines, isoxazoles, isothiazoles, heterocycles, chlorides of carboxylic acid, functionally substituted amides, biologically active compounds