

ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦИЛГЛИЦИНА И ЕГО МОРФОЛИАМИДА, СОДЕРЖАЩИЕ ОСТАТКИ 5-(*n*-ТОЛИЛ)ИЗОКСАЗОЛА И 4,5-ДИХЛОРИЗОТИАЗОЛА

© 2021 г. И. А. Колесник^{a, *}, С. К. Петкевич^a, А. В. Клецков^a, В. И. Поткин^a, В. А. Книжников^a, Т. Д. Зверева^a, П. В. Курман^b, Ю. П. Токальчик^c, В. А. Кульчицкий^c

^a Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Беларусь, 220072 Минск, ул. Сурганова, 13

*e-mail: irynakolesnik93@gmail.com

^b Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Беларусь, 220141 Минск, ул. Академика В.Ф. Куревича, 5/3

^c Институт физиологии НАН Беларуси, Беларусь, 220072 Минск, ул. Академическая, 28

Поступила в редакцию 20.05.2021 г.

После доработки 10.06.2021 г.

Принята к публикации 12.06.2021 г.

Ацилированием глицилглицина и его морфолиламида 4,5-дихлоризотиазол-3-карбонила хлоридом синтезированы соответствующие 4,5-дихлоризотиазолкарбониламида. Синтез 5-(*n*-толил)изоксазолных производных осуществляли ацилированием глицилглицина и его морфолиламида 5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксамидом, поскольку реакции с карбонилхлоридами приводили к образованию смеси продуктов. Взаимодействием глицилглицина и его морфолиламида с (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)- и 5-(*n*-толил)изоксазол-3-илфенилкарбатами получены производные, содержащие карбамидный фрагмент. Некоторые из синтезированных соединений проявили противоопухолевую активность и эффект усиления действия противоопухолевой субстанции доксорубина при их совместном применении.

Ключевые слова: изоксазолы, изотиазолы, глицилглицин, амиды, карбамида, карбаты, морфолины, ацилирование

DOI: 10.31857/S0514749221100037

ВВЕДЕНИЕ

Глицилглицин (HGlyGlyOH, **1**) относится к ряду дипептидов и широко применяется в органическом синтезе, медицине, биохимии и агрохимии. Производные HGlyGlyOH использованы для получения цинковых комплексов и последующего конструирования синтетических рецепторов для анализа фосфорилированных пептидов [1]. Кроме того, производные HGlyGlyOH рекомендованы для биохимического тестирования ингибиторов ангиотензин-превращающих ферментов, участвующих в регуляции уровня артериального давления в норме и при гипертонических заболеваниях [2]. На основании результатов молекулярного докинга сделано предположение о потенциальной противораковой активности комплексов HGlyGlyOH с

Ni(II) and Cu(II) [3]. Имеются данные о ростостимулирующем действии HGlyGlyOH в отношении *Tobacco Nicotiana tabacum L.*, проявляемом в концентрации 10^{-7} М [4].

Химическая модификация молекулы глицилглицина позволяет повысить эффективность и избирательность его биологического действия. Так, конъюгаты HGlyGlyOH с антибиотиками рекомендованы в качестве эффективных антибактериальных средств в отношении грамотрицательных бактерий, что позволяет преодолеть резистентность микроорганизмов к традиционно используемым препаратам [5].

В результате предшествующих исследований нами установлено, что функционально замещен-

ные 5-арилизоксазолы и 4,5-дихлоризотиазолы способны повышать противоопухолевую активность препаратов первой линии, используемых в химиотерапии опухолей мозга: цисплатина, карбоплатина, темобела, цитарабина и других, что позволяет в несколько раз снизить терапевтическую дозу этих весьма токсичных субстанций и имеет большое значение для улучшения качества жизни пациентов [6–10].

Целью настоящей работы является синтез конъюгатов глицилглицина и его морфолиламида с 5-(*n*-толил)изоксазолом и 4,5-дихлоризотиазолом с амидным и карбамидным связующими фрагментами, а также их водорастворимых солевых форм для оценки противоопухолевого действия. Морфолиламид глицилглицина (**2**) был выбран, исходя из высокого потенциала биологической активности производных морфолина [11].

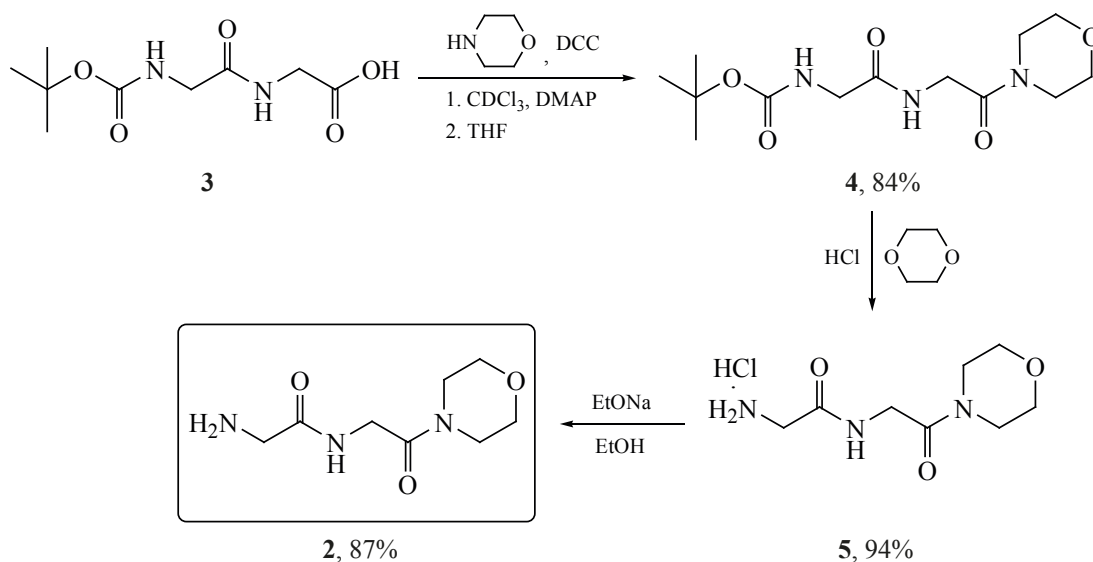
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный морфолиламид **2** синтезировали последовательными трансформациями дипептида **1**. Был использован подход с Вос-защитой группы NH₂. Соответствующий *трет*-бутоксикарбонилглицилглицин (**3**) получали по известной методике кипячением смеси Вос₂O[ди(*трет*-бутил)дикарбоната], HGlyGlyOH и триэтиламина в метаноле [12]. Физико-химические константы и спектральные данные синтезированного производного **3** совпадали с литературными [12]. Реакцией Вос-

защищенного HGlyGlyOH **3** с морфолином в кипящем хлороформе в присутствии DCC и DMAP с выходом 84% был синтезирован его морфолид: *трет*-бутил {2-[(2-морфолино-2-оксоэтил)амино]-2-оксоэтил}карбамат (**4**). Без использования DMAP выход соединения **4** не превышал 61%. Удаление *трет*-бутоксикарбонильной группировки осуществляли обработкой соединения **4** раствором хлористого водорода в диоксане. В результате получали с выходом 94% чрезвычайно гигроскопичный гидрохлорид 2-амино-*N*-(2-морфолино-2-оксоэтил)ацетамида (**5**), реакция которого с этилатом натрия приводила к целевому 2-амино-*N*-(2-морфолино-2-оксоэтил)ацетамиду (**2**) с выходом 87% (схема 1).

Конъюгаты HGlyGlyOH **1** и его морфолиламида **3** с 4,5-дихлоризотиазолом и 5-(*n*-толил)изоксазолом **6–9**, содержащие карбонильный линкер, получали ацилированием глицилглицина **1** и его морфолида, при этом были обнаружены существенные отличия в синтезе изоксазольных и изотиазольных производных. В случае синтеза ацильных производных **6, 7**, содержащих изотиазольную группировку, ацилирование гладко протекало при использовании 4,5-дихлоризотиазолил-3-карбонилхлорида **10**. Реакцию с HGlyGlyOH **1** проводили в метаноле в присутствии эквимольного количества метилата натрия для образования растворимой Na-солевой формы глицилглицина. Реакцию с морфолидом **2** проводили в ТГФ в присутствии

Схема 1



триэтиламина. Выход соответствующих амидов **6**, **7** составлял 70–79%.

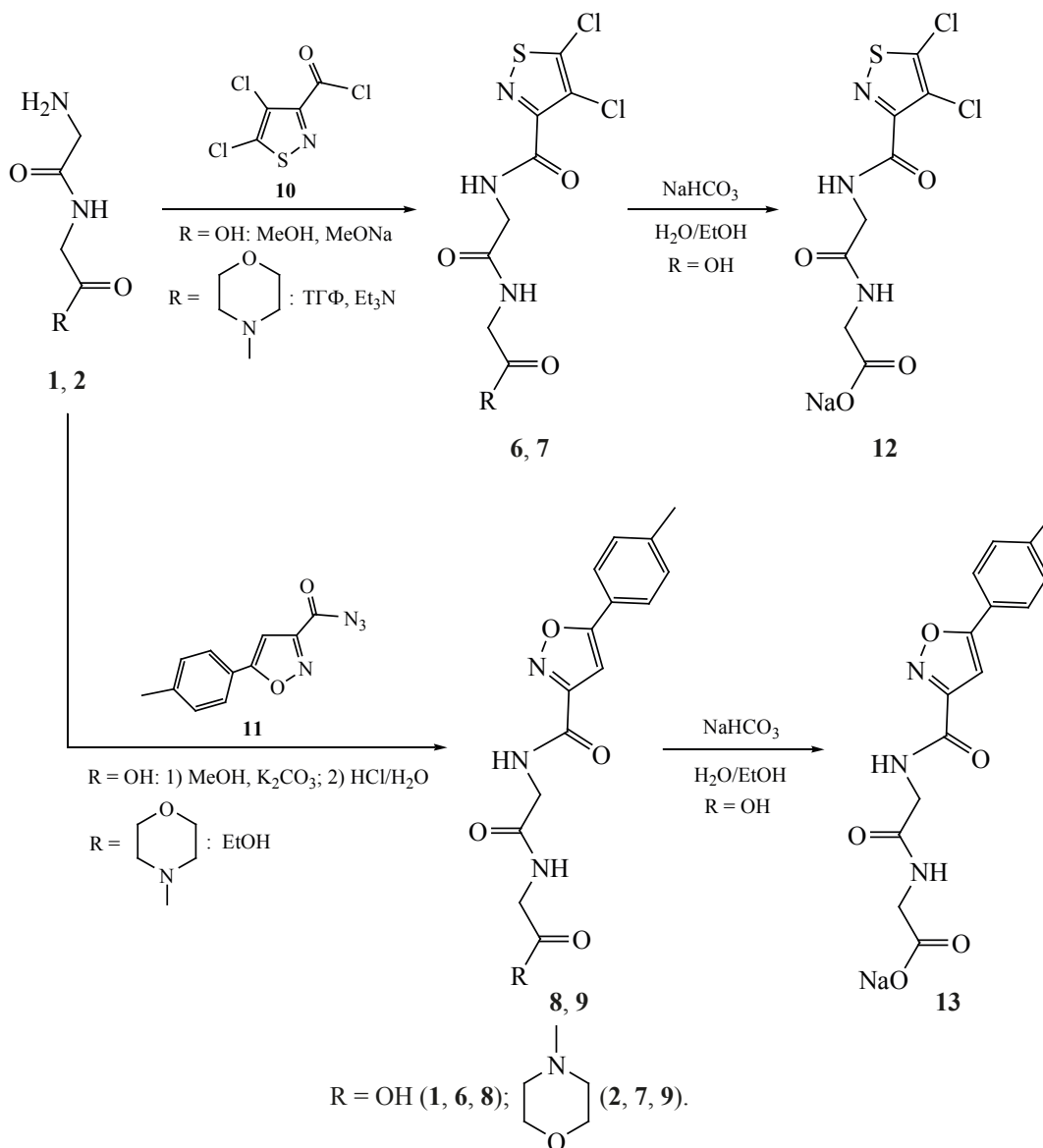
Для получения амидов **8**, **9** с изоксазольным остатком подход с использованием хлорангидрида оказался непродуктивным, так как ацилирование сопровождалось образованием смеси продуктов и целевые амиды **8**, **9** получались с низким выходом. При использовании 5-(*n*-толил)изоксазолил-3-карбонилазида **11** ацилирование проходило эффективно и с выходами 80–87% приводило к целевым 5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбониламидам **8**, **9**. В случае глицилглицина **1** реакцию проводили в сре-

де метанола в присутствии поташа при кипении, а в случае морфолида **2** ацилирование осуществляли кипячением реагентов в этаноле.

Обработкой полученных ацильных производных **6** и **8** бикарбонатом натрия в водном этаноле с препаративными выходами были синтезированы соответствующие водорастворимые натриевые соли **12** и **13** (схема 2).

Нами также были синтезированы конъюгаты глицилглицина **1**, морфолида **2** и 1,2-азолов, содержащие аминокарбонильный связующий фрагмент – соответствующие производные мочевины

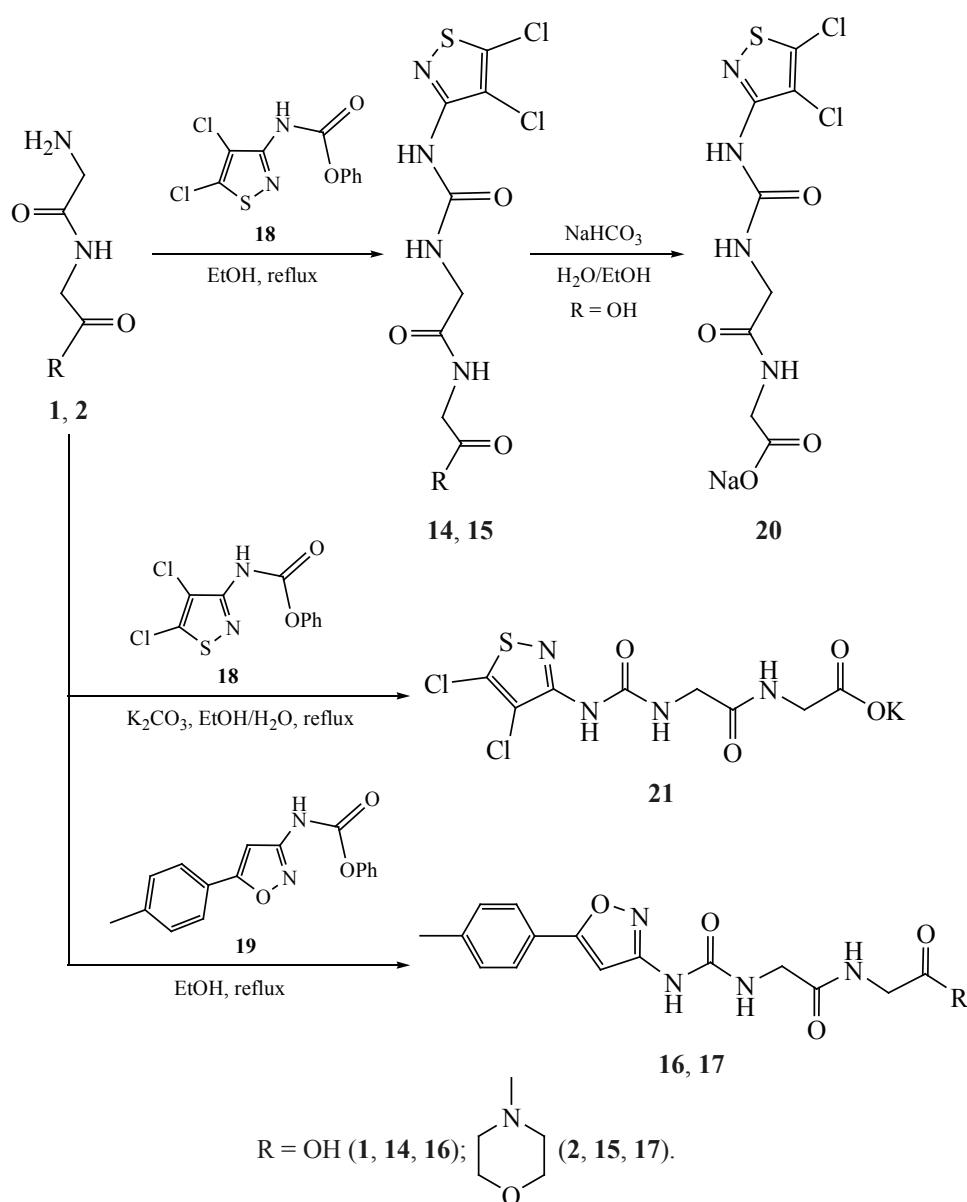
Схема 2



14–17. Синтез целевых карбамидов осуществляли действием на соединения **1**, **2** соответствующих изотиазолил(изоксазолил)карбаматов **18**, **19**, полученных по ранее разработанным нами методикам [8]. Для изотиазолилкарбамида **14** были синтезированы также водорастворимые натриевые и калиевые соли **20**, **21**. Синтез натриевой соли **20** проводили действием на карбамид **14** бикарбоната натрия в водном этаноле. Калиевую соль **21** получали в одну стадию по реакции глицилглицина **1** с изотиазолилкарбаматом **18** в присутствии поташа (схема 3).

Полученные соединения идентифицированы на основании данных элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектров. Наличие морфолинового остатка в молекулах соединений **2**, **4**, **5**, **7**, **9**, **15**, **17** подтверждают группы сигналов в спектрах ЯМР ^1H в области 3.30–3.47 (CH_2N) и 3.51–3.66 м.д. (CH_2O). На присутствие фрагментов 4,5-изотиазола в структуре конъюгатов **6**, **7**, **12**, **14**, **15**, **20**, **21** указывают сигналы 3 четвертичных атомов углерода азольного гетероцикла в спектрах ЯМР ^{13}C в интервале 112.50–125.41, 146.46–151.76 и 152.95–157.95 м.д. Фрагмент CH изоксазольного

Схема 3



гетероцикла в молекулах конъюгатов **8**, **9**, **16**, **17** характеризуют синглеты с δ 6.62–8.90 м.д. в спектрах ЯМР ^1H и сигналы в области 93.59–99.90 м.д. в спектрах ЯМР ^{13}C .

Выполнена оценка *in vitro* противоопухолевой активности синтезированных водорастворимых натриевых солей 4,5-дихлоризотиазолил- и 5-(*n*-толил)изоксазолил-3-карбонилглицинглицинов **6**, **8** в сравнении с препаратом «первой линии» доксорубицином, используемым в практике химиотерапии опухолей мозга. Тестирование проводили на ламинарной установке Labconco (BioHazard, США) на клетках глиомы C^6 в 96-луночных планшетах. Для определения жизнеспособности клеток использовали МТТ-тест по методике [13], определяли количество и процент погибших опухолевых клеток культуры C^6 через 24 ч после добавления тестируемых субстанций, выполнено 6 серий экспериментов. Доксорубин вводили в дозе 0.17 мг/мл, рекомендуемой в химиотерапии, тестируемые вещества добавляли в концентрациях 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01 и 0.005 мг/мл.

Установлено, что для доксорубина гибель клеток составляла 81–85%. Для изотиазольного производного **6** максимальная гибель клеток (30%) наблюдалась для концентрации 1 мг/мл, для изоксазольного производного **8** в той же концентрации гибель клеток составляла около 11%, что свидетельствует о его меньшей цитотоксической активности. С понижением дозы доксорубина и соединений **6**, **8** их цитотоксическое действие снижалось. В частности, при уменьшении дозы доксорубина в 10 раз (до 0.017 мг/мл) погибало 32% клеток, при уменьшении дозы в 100 раз (до 0.0017 мг/мл) погибало около 14% клеток. Однако добавление к доксорубину изоксазольного и изотиазольного производных **6**, **8** (1 мг/мл) повышало его цитотоксическую активность, и в дозе доксорубина 0.0017 мг/мл (100-кратное разбавление) гибель клеток составляла около 33%, что близко значению индивидуального доксорубина при 10-кратном разбавлении, но существенно меньше, чем действие доксорубина в дозе 0.17 мг/мл, рекомендованной для химиотерапии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet

(США) в КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (Германия). Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов дейтерированных растворителей: CDCl_3 (δ_{H} 7.26, δ_{C} 77.2 м.д.), $\text{DMCO-}d_6$ (δ_{H} 2.50, δ_{C} 40.1 м.д.), CD_3OD (δ_{H} 3.30, δ_{C} 49.00 м.д.). В спектрах ЯМР соединений **12**, **13**, **21**, записанных в D_2O , химические сдвиги сигналов определены относительно сигналов метильных групп реперной добавки – *трет*-бутанола (δ_{H} 1.24, δ_{C} 70.36 м.д.). ВЭЖХ-МС исследования выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6×50 мм; 1.8 мкм). Мобильная фаза: А – вода, содержащая 0.05% (v/v) муравьиной кислоты; В – ацетонитрил (от 40 до 90% фазы В за 10 мин). Скорость элюирования 0.5 мл/мин. Реагенты и растворители приобретены у фирм Sigma-Aldrich и Merck и использованы без дополнительной очистки.

трет-Бутил{2-[(2-морфолино-2-оксоэтил)-амино]-2-оксоэтил}карбамат (**4**). К раствору 3.34 г (14.38 ммоль) (*трет*-бутоксикарбонил)глицилглицина (**3**) в 75 мл сухого хлороформа прибавляли 2.98 г (14.44 ммоль) DCC и 0.02 г (0.16 ммоль) DMAP (4-диметиламинопиридин) и перемешивали 20 мин при 20°C. Далее прикапывали 1.26 г (14.46 ммоль) морфолина и перемешивали при кипении еще 10 ч. Остывшую смесь пропускали через 1 см слой силикагеля, растворитель удаляли в вакууме, добавляли 50 мл смеси $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9:1), осадок отфильтровывали, промывали Et_2O и сушили в вакууме. Выход 3.66 г Вос-защищенного амида **4** (84%), т.пл. 112–115°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3362, 3347 (NH), 2972, 2953, 2932, 2918, 2858; 1738, 1684, 1633 (C=O), 1526, 1475, 1442, 1425, 1390, 1364, 1298, 1282, 1273, 1237, 1167, 1114, 1068, 1048, 1036, 936, 853, 641, 592, 567, 544. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.39 с (9H, 3Me), 3.39 т и 3.57 т (4H, CH_2NCH_2 , J 4.8 Гц), 3.60–3.66 м (4H, CH_2OCH_2), 3.82 д (2H, CH_2 , J 5.0 Гц), 4.03 д (2H, CH_2 , J 4.3 Гц), 5.50 уш.с (1H, NH), 7.26 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 28.36 (3Me), 41.05 (CH_2), 42.35 (CH_2), 44.02 и 44.92 (CH_2NCH_2), 66.36 и 66.68 (CH_2OCH_2), 80.05, 156.07, 166.67, 169.82 ($\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324.20 (38.5)

$[M + Na]^+$, 625.30 (11.9) $[2M + H]^+$. Найдено, %: С 51.67; Н 7.78; N 14.03. $C_{13}H_{23}N_3O_5$. Вычислено, %: С 51.82; Н 7.69; N 13.94. M 301.34.

Гидрохлорид 2-амино-*N*-(2-морфолино-2-оксоэтил)ацетамида (5). К раствору 4.50 г (14.93 ммоль) *трет*-бутил{2-[(2-морфолино-2-оксоэтил)амино]-2-оксоэтил}карбамата (4) в 30 мл сухого диоксиана прибавляли при 20°C при перемешивании 27 мл 5 н раствора HCl в диоксане и перемешивали 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток промывали сухим диэтиловым эфиром, сушили над KOH в течение 1 сут и над P₂O₅ 1 сут. Выход 3.34 г (94%), т.пл. 195–197°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3327, 3270 (NH), 3200–2400 (NH₃⁺), 1679, 1643 (C=O), 1605, 1575, 1520, 1470, 1458, 1436, 1418, 1404, 1359, 1305, 1289, 1268, 1241, 1112, 1086, 1060, 1033, 908, 842, 791, 665, 642, 590, 551. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 3.42 т (4H, CH₂NCH₂, J 4.8 Гц), 3.60–3.66 м (6H, CH₂ + CH₂OCH₂), 4.03 д (2H, CH₂, J 5.4 Гц), 8.33 уш.с (3H, NH₃⁺), 7.26 т (1H, NH, J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 40.57 (CH₂), 41.11 (CH₂), 42.33 и 45.21 (CH₂NCH₂), 66.59, 66.61, 66.98 (CH₂OCH₂), 166.70, 167.23 (2C=O). Найдено, %: С 40.28; Н 6.77; Cl 15.19; N 17.55. $C_8H_{16}ClN_3O_3$. Вычислено, %: С 40.43; Н 6.79; Cl 14.91; N 17.68.

2-Амино-*N*-(2-морфолино-2-оксоэтил)ацетамид (2). К суспензии 3.31 г (13.93 ммоль) гидрохлорида пептидамида (5) в 20 мл сухого этанола прибавляли раствор этилата натрия, приготовленного из 0.33 г (14.35 ммоль) натрия в 10 мл этанола и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток промывали на пористом фильтре горячим хлороформом 3×15 мл, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Выход 2.52 г (87%), т.пл. 127–129°C. Вещество не требовало дальнейшей очистки. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3365, 3303, 3161 (NH); 2991, 2926, 2909, 2864; 1662 (C=O), 1589, 1524, 1465, 1436, 1305, 1275, 1229, 1195, 1107, 1072, 1036, 929, 902, 847, 766, 592, 571, 525. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.50 уш.с (2H, NH₂), 3.30 уш.с и 3.35 т (4H, CH₂NCH₂, J 4.9 Гц), 3.54 т (2H, CH₂, J 4.7 Гц), 3.59 т (4H, CH₂OCH₂, J 4.9 Гц), 3.99 д (2H, CH₂, J 4.5 Гц), 7.91 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 40.57 (CH₂), 42.16 (CH₂), 44.73 и 44.81 (CH₂NCH₂),

66.27 и 66.61 (CH₂OCH₂), 166.77, 173.09 (2C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 202.20 (100) $[M + H]^+$, 403.30 (5.8) $[2M + H]^+$. Найдено, %: С 47.61; Н 7.64; N 20.84. $C_8H_{15}N_3O_3$. Вычислено, %: С 47.75; Н 7.51; N 20.88. M 201.23.

(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбонил)глицилглицин (6). Растворяли 0.036 г (1.55 ммоль) натрия в 20 мл метанола, добавляли 0.2 г (1.52 ммоль) глицилглицина (1) и перемешивали до его полного растворения, затем присыпали 0.34 г (1.59 ммоль) 4,5-дихлоризотиазолил-3-карбонил хлорида (10) и перемешивали 8 ч. Реакционную смесь упаривали на 2/3 по объему, добавляли 20 мл эфира, образовавшийся осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали на роторном испарителе, остаток сушили в вакууме. Выход 0.37 г (79%), т.пл. 183–185°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3337, 3227, 3084, 2947, 2905, 1738, 1654, 1567, 1542, 1487, 1432, 1421, 1361, 1321, 1273, 1213, 1123, 1107, 1047, 1007, 943, 843, 732, 666, 644, 526, 427. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CD₃OD), δ , м.д.: 3.91 с (2H, CH₂), 4.10 с (2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CD₃OD), δ , м.д.: 42.42 (CH₂), 43.32 (CH₂), 125.41, 151.76, 157.90, 161.65, 171.42, 173.84 (6C_{четв}). Найдено, %: С 30.85; Н 2.40; Cl 22.61; N 13.49; S 10.21. $C_8H_7Cl_2N_3O_4S$. Вычислено, %: С 30.79; Н 2.26; Cl 22.72; N 13.46; S 10.27.

4,5-Дихлор-*N*-{2-[(2-морфолино-2-оксоэтил)амино]-2-оксоэтил}изотиазол-3-карбоксамид (7). К суспензии 0.26 г (1,31 ммоль) морфолида глицилглицина (2) в 15 мл ТГФ добавляли 0.3 г (1.38 ммоль) хлорангидрида 4,5-дихлоризотиазол-3-карбилхлорида (10), затем при перемешивании прикапывали 1.38 ммоль триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, по окончании реакции наполовину упаривали и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.35 г (70%), т.пл. 207–209°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3409, 3394, 3335, 2975, 2917, 2865, 1697, 1666, 1636, 1515, 1473, 1434, 1390, 1358, 1348, 1300, 1273, 1243, 1198, 1114, 1065, 1038, 1006, 972, 955, 853, 584, 564, 550, 511. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 3.43 с (4H, CH₂NCH₂), 3.54–3.57 м (4H, CH₂OCH₂), 3.93 д (2H, CH₂, J 5.3 Гц), 3.99 д (2H, CH₂, J 6.0 Гц), 8.08 т (1H, NH, J 5.1 Гц), 8.91 т (1H, NH, J 5.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C

(500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 41.03, 42.30, 42.67, 45.15 (4C_{морф}), 66.55, 66.59 (2C, CH₂), 123.72, 150.18, 157.95, 159.92, 167.50, 168.72 (6C_{четв}). Найдено, %: С 37.94; Н 3.88; Cl 18.51; N 14.79; S 8.38. C₁₂H₁₄Cl₂N₄O₄S. Вычислено, %: С 37.81; Н 3.70; Cl 18.60; N 14.70; S 8.41.

[5-(*n*-Толил)изоксазол-3-карбонил]глицил-глицин (8). Кипятили суспензию 0.62 г (4.69 ммоль) глицилглицина (1) и 0.71 г (5.13 ммоль) поташа в 90 мл 99%-ного метанола до полного растворения осадка (~ 2 ч). К остывшему раствору прибавляли 1.07 г (4.69 ммоль) 5-(*n*-толил)изоксазолил-3-карбонилазида (11) и перемешивали при кипении 7 ч. Реакционную смесь обрабатывали 100 мл воды и подкисляли HCl до pH ~ 5.0. Отфильтровывали осадок, промывали 20 мл воды, эфиром и сушили в вакууме над P₂O₅. Выход 1.19 г (80%), т.пл. 222–223°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3459, 3352, 3165, 3138, 3032, 2922, 2860, 2745, 2640, 2610, 2550, 1723, 1679, 1647, 1613, 1592, 1541, 1509, 1444, 1371, 1338, 1253, 1236, 1194, 949, 855, 807, 770, 674, 608, 573, 498. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.36 с (3H, Me), 3.80 д (2H, CH₂, *J* 5.6 Гц), 3.94 д (2H, CH₂, *J* 5.8 Гц), 7.30 с (1H, CH_{изокс}), 7.35 д (2H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 7.82 д (2H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 8.32 т (1H, NH, *J* 5.6 Гц), 8.91 т (1H, NH, *J* 5.8 Гц), 12.65 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.66 (Me), 41.30 (CH₂), 42.62 (CH₂), 99.90 (CH_{изокс}), 126.36 (2CH_{аром}), 130.51 (2CH_{аром}), 124.29, 141.49, 159.45, 159.93, 169.23, 171.26, 171.79 (7C_{четв}). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн}, %): 318.10 (100) [M + H]⁺, 340.10 (11) [M + Na]⁺, 635.20 (8.7) [2M + H]⁺, 657.20 (9.4) [2M + Na]⁺. Найдено, %: С 56.84; Н 4.89; N 13.02. C₁₅H₁₅N₃O₅. Вычислено, %: С 56.78; Н 4.77; N 13.24.

***N*-{2-[(2-Морфолино-2-оксоэтил)амино]-2-оксоэтил}-5-(*n*-толил) изоксазол-3-карбоксамид (9).** Кипятили раствор 0.31 г (1.54 ммоль) морфолида 2 и 0.35 г (1.53 ммоль) 5-(*n*-толил)изоксазолил-3-карбонилазида (11) в 20 мл этанола 6 ч. Остывшую смесь выливали в 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме над P₂O₅. Выход 0.52 г (87%), т.пл. 252–253°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3332, 3289 (NH); 3168, 3149, 3098, 3032, 2960, 2915, 2856; 1699, 1658, 1633

(C=O); 1596, 1553, 1510, 1477, 1442, 1386, 1363, 1297, 1273, 1237, 1116, 1035, 968, 948, 808. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.37 с (3H, Me), 3.39–3.47 м (4H, CH₂NCH₂), 3.52–3.61 м (4H, CH₂OCH₂), 3.96 д (2H, CH₂, *J* 6.0 Гц), 4.00 д (2H, CH₂, *J* 5.2 Гц), 7.30 с (1H_{изокс}), 7.36 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.82 д (2H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 8.05 т (1H, NH, *J* 5.2 Гц), 8.90 т (1H, NH, *J* 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.57 (Me), 40.99 (CH₂), 42.28 (CH₂), 42.71, 45.13 (CH₂NCH₂), 66.53, 66.55 (CH₂OCH₂), 99.78 (CH_{изокс}), 126.29 (2CH_{аром}), 130.41 (2CH_{аром}), 124.21, 141.39, 159.31, 159.82, 167.48, 168.75, 171.21 (7C_{четв}). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн}, %): 387.20 (100) [M + H]⁺, 409.20 (7.6) [M + Na]⁺, 795.30 (6.8) [2M + H]⁺. Найдено, %: С 58.87; Н 4.59; N 14.77. C₁₉H₂₂N₄O₅. Вычислено, %: С 59.06; Н 5.74; N 14.50. *M* 386.41.

(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбонил)глицил-глицинат натрия (12). В 20 мл метанола растворяли 0.52 г (4.93 ммоль) (4,5-дихлоризотиазол-3-карбонил)глицилглицина (6), добавляли 0.42 г (5 ммоль) бикарбоната натрия и перемешивали 6 ч. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Твердый остаток промывали 40 мл Et₂O и сушили в вакууме. Выход 0.51 г (91%), т.пл. 248–250°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3395, 3263, 2930, 1680, 1624, 1596, 1542, 1422, 1404, 1392, 1347, 1311, 1286, 1253, 1117, 1086, 1032, 954, 854, 741, 703, 623, 564, 515, 432. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, D₂O), δ , м.д.: 3.63 с (2H, CH₂), 3.99 с (2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, D₂O), δ , м.д.: 42.48 (CH₂), 43.29 (CH₂), 123.77, 151.34, 155.47, 161.82, 170.79, 176.55 (6C_{четв}). Найдено, %: С 28.89; Н 1.91; Cl 21.49; N 12.63; S 9.51. C₈H₆Cl₂N₃NaO₄S. Вычислено, %: С 28.76; Н 1.81; Cl 21.22; N 12.58; S 9.60.

[5-(*n*-Толил)изоксазол-3-карбонил]глицил-глицинат натрия (13). Перемешивали при кипении суспензию 0.26 г (1.97 ммоль) [5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбонил]глицилглицина (8) и 0.12 г (1.43 ммоль) бикарбоната натрия в 50 мл метанола 2 ч. Удаляли растворитель в вакууме, остаток сушили над P₂O₅. Выход 0.46 г (98%), т.пл. 260–262°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3359, 3273, 3118, 3041, 3029, 2966, 2921, 2858, 1667, 1644, 1607, 1547, 1536, 1509, 1449, 1416, 1399, 1384, 1357, 1302, 1280, 1251, 1218, 980, 948, 811, 671, 655, 604, 592,

494. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, D_2O), δ , м.д.: 2.22 с (3H, Me), 3.81 с (2H, CH_2), 4.09 с (2H, CH_2), 6.62 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.01–7.10 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.30–7.39 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, D_2O), δ , м.д.: 20.56 (Me), 43.38 (CH_2), 43.23 (CH_2), 98.02 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 125.49 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.50 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 122.89, 141.65, 157.96, 160.89, 170.45, 171.69, 176.48 ($7\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318.10 (100) [$M + \text{H} - \text{Na}$] $^+$, 340.10 (88.7) [$M + \text{H}$] $^+$, 657.20 (91.5) [$2M + 2\text{H} - \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 53.02; Н 4.04; N 12.58; Na 6.94. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{NaO}_5$. Вычислено, %: С 53.10; Н 4.16; N 12.39; Na 6.78.

(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбамоил)глицилглицин (14). В 30 мл 80%-ного водного этанола диспергировали 0.2 г (0.69 ммоль) изотиазолилкарбамата (18), 0.09 г (0.69 ммоль) глицилглицина и кипятили в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали на 2/3 и выливали в воду. Образующийся белый осадок отфильтровывали, промывали 10 мл холодного ацетона и сушили в вакууме. Выход 0.16 г (73%), т.пл. 203–205°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3353, 3297, 3245, 3134, 2980, 2942, 2926, 2854, 1729, 1687, 1652, 1627, 1553, 1405, 1317, 1277, 1214, 1129, 1113, 1046, 908, 896, 697, 667, 629, 575. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 3.78 д (2H, CH_2 , J 5.7 Гц), 3.85 д (2H, CH_2 , J 5.2 Гц), 7.85 т (1H, NH, J 4.9 Гц), 8.35 т (1H, NH, J 5.5 Гц), 9.58 с (1H, NH), 12.62 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 41.22 (CH_2), 43.19 (CH_2), 114.16, 146.81, 153.75, 154.80, 169.85, 171.71 ($6\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 29.22; Н 2.60; Cl 21.58; N 17.17; S 9.89. $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 29.37; Н 2.47; Cl 21.67; N 17.13; S 9.80.

2-[3-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)уреидо]-N-(2-морфолино-2-оксоэтил)ацетамид (15). Смесь 0,17 г (0.86 ммоль) морфолида глицилглицина (2) и 0.25 г (0.87 ммоль) изотиазолилкарбамата (18) в 20 мл этанола кипятили в течение 12 ч. По окончании реакции осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом (2×5 мл) и сушили на воздухе. Выход 0.2 г (59%), т.пл. 244–246°C (с разл.). Спектр ИК, ν , см^{-1} : 3339, 3284, 3226, 2974, 2945, 2920, 2867, 1704, 1675, 1640, 1556, 1536, 1511, 1472, 1442, 1425, 1361, 1316, 1286, 1235, 1113, 1071, 1046, 1032, 1018, 895, 843, 747, 730, 599, 550, 518. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$),

δ , м.д.: 3.42 д (4H, CH_2NCH_2), 3.55–3.57 м (4H, CH_2OCH_2), 3.88 д (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 3.99 д (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 7.83 т (1H, NH, J 4.6 Гц), 8.10 т (1H, NH, J 5.1 Гц), 9.49 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 40.95, 42.30, 43.37, 45.19 ($4\text{C}_{\text{морф}}$), 66.55, 66.60 (2C, CH_2), 114.25, 146.83, 153.72, 154.83, 167.52, 169.56 ($6\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 36.44; Н 3.98; Cl 17.75; N 17.63; S 8.19. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 36.37; Н 3.82; Cl 17.89; N 17.67; S 8.09.

{[5-(*n*-Толил)изоксазол-3-ил]карбамоил}-глицилглицин (16). Кипятили раствор 0.26 г (1.97 ммоль) глицилглицина и 0.59 г (2.00 ммоль) изоксазолилкарбамата (19) в 30 мл 80%-ного этанола 12 ч. Отфильтровывали осадок, промывали этанолом (3×20 мл) и сушили в вакууме над P_2O_5 . Выход 0.47 г (72%), т.пл. 194–195°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3384, 3307, 3133, 3017, 2923, 2858, 1692, 1660, 1626, 1610, 1561, 1531, 1484, 1414, 1382, 1342, 1317, 1239, 1187, 1033, 946, 822, 795, 778, 698, 655, 554, 501. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 2.35 с (3H, Me), 3.77 д (2H, CH_2 , J 5.1 Гц), 3.83 д (2H, CH_2 , J 4.7 Гц), 6.93 уш.с (1H, NH), 7.06 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 7.32 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.71 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 8.28 уш.с (1H, NH), 9.80 с (1H, NH), 10.61 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 21.61 (Me), 41.50 (CH_2), 43.15 (CH_2), 93.70 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 125.98 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.36 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.96, 140.85, 154.53, 160.19, 168.82, 170.01, 171.90 ($7\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 333.10 (100) [$M + \text{H}$] $^+$, 355.10 (17.7) [$M + \text{Na}$] $^+$, 665.20 (22) [$2M + \text{H}$] $^+$, 687.20 (15.4) [$2M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 54.13; Н 4.75; N 17.00. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 54.21; Н 4.85; N 16.86.

1-(2-Морфолино-2-оксоэтил)-3-[5-(*n*-толил)-изоксазол-3-ил]мочевина (17). Кипятили раствор 0.41 г (2.04 ммоль) морфолида (2) и 0.59 г (2.00 ммоль) изоксазолилкарбамата (19) в 20 мл этанола 8 ч. Отфильтровывали осадок, промывали этанолом (2×10 мл) и сушили в вакууме над P_2O_5 . Выход 0.73 г (91%), т.пл. 244–246°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3394, 3303, 3258 (NH); 3181, 3116, 3073, 3029, 2975, 2963, 2923, 2866; 1719, 1660, 1636 (C=O); 1573, 1560, 1523, 1499, 1483, 1470, 1434, 1375, 1298, 1278, 1255, 1205, 1184, 1121, 1072, 1042, 1009, 946, 816, 797, 680, 659, 645, 587,

567. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.35 с (3H, Me), 3.38–3.47 м (4H, CH_2NCH_2), 3.51–3.62 м (4H, CH_2OCH_2), 3.86 д (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 3.99 д (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 6.82 т (1H, NH, J 5.3 Гц), 7.05 с ($1\text{H}_{\text{изокс}}$), 7.32 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.71 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.07 т (1H, NH, J 5.3 Гц), 9.69 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.53 (Me), 40.91 (CH_2), 42.28 (CH_2), 43.24, 45.11 (CH_2NCH_2), 66.52, 66.55 (CH_2OCH_2), 93.59 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$), 125.92 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.29 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.89, 140.80, 154.38, 160.11, 167.51, 168.81, 169.72 ($7\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 402.20 (100) [$M + \text{H}$] $^+$, 803.40 (32.1) [$2M + \text{H}$] $^+$, 825.40 (12.6) [$2M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 56.62; Н 5.72; N 17.51. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: С 56.85; Н 5.78; N 17.45. M 401.42.

(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбамоил)глицилглицинат натрия (20). К раствору 0.27 г (0.83 ммоль) (4,5-дихлоризотиазол-3-карбамоил)глицилглицина (**14**) в 20 мл метанола присыпали 0.07 г (0.83 ммоль) гидрокарбоната натрия и перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 30 мл метанола и сушили в вакууме. Выход 0.22 г (76%), т.пл. 232–233°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3347, 3286, 3150, 2931, 1685, 1660, 1592, 1533, 1512, 1423, 1402, 1385, 1331, 1287, 1273, 1118, 1036, 914, 700, 677, 598, 579, 509. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.43 д (2H, CH_2 , J 4.6 Гц), 3.77 д (2H, CH_2 , J 5.4 Гц), 7.62 т (1H, NH, J 4.5 Гц), 8.49 с (1H, NH), 10.30 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 43.76 (CH_2), 44.42 (CH_2), 115.51, 146.46, 154.56, 155.51, 168.90, 172.70 ($6\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 27.65; Н 2.32; Cl 20.39; N 16.15; S 9.12. $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 27.52; Н 2.02; Cl 20.31; N 16.05; S 9.18.

(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбамоил)глицилглицинат калия (21). В 30 мл 80%-ного водного этанола растворяли 0.21 г (1.57 ммоль) глицилглицина (**1**), добавляли 0.22 г (1.57 ммоль) карбоната калия и нагревали до его полного растворения. Затем присыпали 0.5 г (1.73 ммоль) изотиазолилкарбамата (**18**) и кипятили 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, твердый осадок отфильтровывали, промывали 15 мл этанола и 15 мл бензола, сушили в вакууме. Выход 0.53 г (61%), т.пл. 176–178°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3520, 3462, 3311, 3088, 2968,

2929, 2825, 2645, 1716, 1650, 1613, 1565, 1534, 1518, 1453, 1433, 1401, 1328, 1305, 1268, 1233, 1118, 1090, 1048, 1013, 967, 909, 892, 835, 777, 729, 701, 682, 644, 595, 575, 524, 515, 454, 413. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, D_2O), δ , м.д.: 3.61 с (2H, CH_2), 3.86 с (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, D_2O), δ , м.д.: 43.06 (CH_2), 43.20 (CH_2), 112.50, 147.86, 152.95, 155.67, 171.64, 176.53 ($6\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: С 26.39; Н 2.05; Cl 19.49; N 15.39; S 8.72. $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_4\text{KO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 26.31; Н 1.93; Cl 19.41; N 15.34; S 8.78.

ВЫВОДЫ

Ацилированием глицилглицина и его морфолиламида 4,5-дихлоризотиазол-3-карбонила хлоридом и 5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбонилазидом синтезированы соответствующие 1,2-азольные конъюгаты с карбонильным линкером. Реакцией глицилглицина и его морфолиламида с (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)- и 5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил-фенилкарбаматами получены конъюгаты с аминокарбонильным линкером. Синтезированы водорастворимые солевые формы полученных производных. В результате тестирования *in vitro* на клетках глиомы C_6 установлена противоопухолевая активность некоторых из полученных соединений, а также эффект потенцирования активности доксорубина при их совместном использовании.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Колесник Ирина Андреевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4921-4299>

Петкевич Сергей Константинович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7823-3208>

Клецков Алексей Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6979-545X>

Поткин Владимир Иванович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0250-837X>

Книжников Валерий Алексеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9780-5168>

Зверева Татьяна Дмитриевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4700-8109>

Курман Петр Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1787-4495>

Токальчик Юлия Павловна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9668-8011>

Кульчицкий Владимир Адамович, ORCID:
<http://orcid.org/0000-0003-1223-646X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grauer A., Riechers A., Ritter S., König B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8922–8927. doi 10.1002/chem.200800432
2. Lam L. H., Shimamura T., Sakaguchi K., Noguchi K., Ishiyama M., Fujimura Yu., Ukeda H. *Anal. Biochem.* **2007**, *364*, 104–111. doi 10.1016/j.ab.2007.02.017
3. Malipeddi H., Jambulingam R. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2013**, *21*, 1–6.
4. Федорева Л.И., Кононенко Н.В., Баранова Е.Н., Диловарова Т.А., Смирнова Е.А., Ванюшин Б.Ф. *Изв. АН. Сер. биол.* **2020**, *47*, 375–384. [Fedoreyeva L.I., Kononenko N.V., Baranova E.N., Dilovarova T.A., Smirnova E.A., Vanyushin B.F. *Biol. Bull.* **2020**, *47*, 364–373.] doi 10.1134/S1062359020030036
5. Wang J., Cooper D.L., Zhan W., Wu D., He H., Sun S., Lovett S.T., Xu B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10631–10634. doi 10.1002/anie.201905230
6. Kulchitsky V.A., Potkin V.I., Zubenko Yu.S., Chernov A.N., Talabaev M.V., Demidchik Yu.E., Petkevich S.K., Kazbanov V.V., Gurinovich T.A., Roeva M.O., Grigoriev D.G., Kletskov A.V., Kalunov V.N. *Med. Chem.* **2012**, *8*, 22–32. doi 10.2174/157340612799278298
7. Kletskov A.V., Potkin V.I., Kolesnik I.A., Petkevich S.K., Kvachonak A.V., Dosina M.O., Loiko D.O., Larchenko M.V., Pashkevich S.G., Kulchitsky V.A. *Nat. Prod. Commun.* **2018**, *13*, 1507–1510. doi 10.1177/1934578X1801301124
8. Поткин В.И., Петкевич С.К., Клецков А.В., Зубенко Ю.С., Курман П.В., Пашкевич С.Г., Гуринович Т.А., Кульчицкий В.А. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1680–1688. [Potkin V.I., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Zubenko Yu.S., Kurman P.V., Pashkevich S.G., Gurinovich T.A., Kulchitskiy V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1667–1676.] doi 10.1177/1934578X1801301124
9. Kletskov A.V., Bumagin N.A., Zubkov F.I., Grudin D.G., Potkin V.I. *Synthesis.* **2020**, *52*, 159–188. doi 10.1055/s-00000084
10. Potkin V.I., Kletskov A.V., Petkevich S.K., Pashkevich S.G., Kazbanov V.V., Denisov A.A., Kulchitsky V.A. *Heterocycl. Lett.* **2015**, *5*, 11–19.
11. Пальчиков В.А. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 807–831. [Pal'chikov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 787–814.] doi 10.1134/S1070428013060018
12. Gomez J.D.C., Hagenbach A., Abram U. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, *2016*, 5427–5434. doi 10.1002/ejic.201601039
13. Pietuch A., Brückner B.R., Schneider D., Tarantola M., Rosman Ch., Sönnichsen C., Janshoff A. *Beilstein J. Nanotechnol.* **2015**, *6*, 223–231. doi 10.3762/bjnano.6.21

Glycylglycine and its Morpholylamide Derivatives Containing Residues of 5-(*p*-Tolyl)isoxazole and 4,5-Dichlorothiszole

I. A. Kolesnik^{a,*}, S. K. Petkevich^a, A. V. Kletskov^a, V. I. Potkin^a, V. A. Knizhnikov^a,
T. D. Zvereva^a, P. V. Kurman^b, Yu. P. Tokalchik^c, and V. A. Kulchitsky^c

^a *Institute of Physical and Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus,
ul. Surganova, 13, Minsk, 220072 Belarus
e-mail: irynakolesnik93@gmail.com

^b *Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus,
ul. Akademika V.F. Kuprevicha, 5/3, Minsk, 220141 Belarus*

^c *Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, ul. Akademicheskaya, 28, Minsk, 220072 Belarus*

Received May 20, 2021; revised June 10, 2021; accepted June 12, 2021

The corresponding 4,5-dichloroisoithiazolecarbonylamides were synthesized by acylation of glycylglycine and its morpholylamide with 4,5-dichloroisoithiazole-3-carbonyl chloride. The synthesis of 5-(*p*-tolyl)isoxazole derivatives was carried out by acylation of glycylglycine and its morpholylamide with 5-(*p*-tolyl)isoxazole-3-carboxazide, since reactions with carbonyl chlorides led to the formation of a mixture of products. The reaction of glycylglycine and its morpholylamide with (4,5-dichloroisoithiazol-3-yl)- and 5-(*p*-tolyl)isoxazol-3-ylphenyl-carbamates gave derivatives containing a carbamide fragment. Some of the synthesized compounds exhibited antitumor activity and showed the effect of potentiating the activity of antitumor substance Doxorubicin when used together.

Keywords: isoxazoles, isoithiazoles, glycylglycine, amides, carbamides, carbamates, morpholines, acylation