

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
ORGANIC CHEMISTRY

УДК 547.78+547.821
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-185-194>

Поступила в редакцию 23.12.2020
Received 23.12.2020

Д. В. Казак,¹ Е. А. Дикусар,¹ Е. А. Акишина,¹ Р. С. Алексеев,² Н. А. Бумагин,² В. И. Поткин¹

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И АМИДОВ ПИРИДИН- И 1,2-АЗОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Аннотация. На основе сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот с гидроксibenзальдегидами синтезирована серия функционально замещенных производных, содержащих изоксазольный и изотиазольный гетероциклы в молекуле. Конденсацией никотинатов и изоникотинатов с *p*-броманилином и *m*-аминофенолом синтезированы азометины, восстановлением которых триацетоксиборгидридом натрия получены соответствующие амины. Ацилирование аминопроизводных никотинатов и изоникотинатов 5-арилизоксазол- и 4,5-дихлоризотиазолкарбонил хлоридами приводит к сложным эфирам и амидам с остатками изоксазола и изотиазола.

Ключевые слова: сложные эфиры, азометины, амины, амиды, изотиазол, изоксазол, никотиновая и изоникотиновая кислоты

Для цитирования. Синтез и свойства сложных эфиров и амидов пиридин- и 1,2-азолкарбонновых кислот / Д. В. Казак [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 185–194. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-185-194>

D. V. Kazak,¹ E. A. Dikusar,¹ E. A. Akishina,¹ R. S. Alexeev,² N. A. Bumagin,² V. I. Potkin¹

¹Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF ESTERS AND AMIDES OF PYRIDINE- AND 1,2-AZOLCARBONIC ACIDS

Abstract. Based on esters of nicotinic and isonicotinic acids with hydroxybenzaldehydes, a series of functionally substituted derivatives containing isoxazole and isothiazole heterocycles in the molecule have been synthesized. Azomethines were obtained by condensation of nicotines and isonicotines with *p*-bromoaniline and *m*-aminophenol, which have been reduced with sodium triacetoxyborohydride to give the corresponding amines. Acylation of amino derivatives of nicotines and isonicotines with 5-arylisoxazole- and 4,5-dichloroisothiazolecarbonyl chlorides leads to the esters and amides with isoxazole and isothiazole residues.

Keywords: esters, azomethines, amines, amides, isothiazole, isoxazole, nicotinic and isonicotinic acid

For citation. Kazak D. V., Dikusar E. A., Akishina E. A., Alexeev R. S., Bumagin N. A., Potkin V. I. Synthesis and properties of esters and amides of pyridine- and 1,2-azolcarbonic acids. *Vesti Natsyyanal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 2, pp. 185–194 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-185-194>

Введение. Синтез новых органических потенциально биологически активных веществ, изучение их активности и взаимосвязи со структурой и биологическим действием является актуальной задачей фармацевтической химии. Пиридиновый, изоксазольный и изотиазольный гетероциклы широко используются при дизайне и синтезе новых биологически активных соединений, входят в структуры молекул большого числа биоактивных веществ, используемых в агрохимии и медицинской практике [1–5]. Кроме того, производные пиридина, изоксазола и изотиазола применяются в качестве лигандов при получении комплексов переходных металлов, а их комп-

лексы с палладием эффективно катализируют реакции кросс-сочетания в водной среде [6, 7]. Сочетание в молекуле пиридинового и 1,2-азольных гетероциклов может привести к эффекту синергизма их свойств, появлению новых для данных структурных фрагментов видов биологической активности. В ходе предшествующих работ мы установили, что производные изоксазола и изотиазола проявляют синергетический эффект в композициях с пиретроидными и неоникотиноидными инсектицидами, а также с химиотерапевтическими препаратами (Цисплатин, Карбоплатин и Темобел) [8, 9].

Ранее мы сообщали о синтезе функционально замещенных производных ванилинового эфира изоникотиновой кислоты [10]. Предварительная оценка противоопухолевой активности данных соединений с помощью стандартного МТТ-теста (с использованием 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромида) [11] на четырех различных клеточных линиях колоректального рака (RKO, COLO320, LS174T, SW480) показала, что наибольшую цитотоксическую активность проявило соединение **3** (рис. 1), которое снижает метаболическую активность раковых клеток LS174T на 48 % ($c = 200$ нмоль/мл). Результаты испытаний представлены в % к контролю, в котором клетки содержали только культуральную среду (рис. 1). Выживаемость клеток (B) рассчитывали по отношению величины оптического поглощения опытных проб к контрольным пробам по формуле:

$$B = \left(\frac{\Pi_0}{\Pi_k} \right) \cdot 100 \% \quad (1)$$

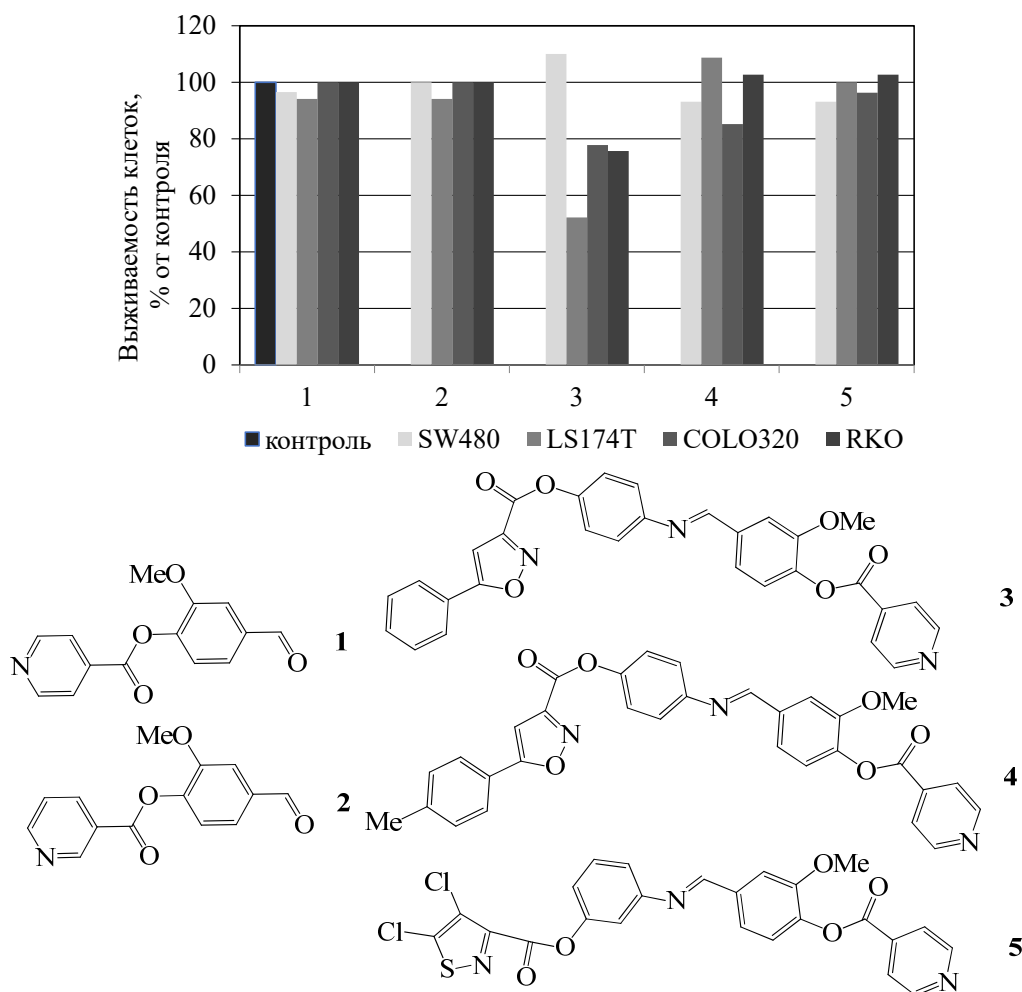


Рис. 1. Цитотоксическое действие соединений 1–5

Fig. 1. Cytotoxic effect of compounds 1–5

Кроме того, комплексы палладия состава (L)PdCl₂ с полученными соединениями в качестве лигандов проявили высокую каталитическую активность в реакции кроссочетания 4-метоксифенилборной кислоты с 3-бромбензойной кислотой [10].

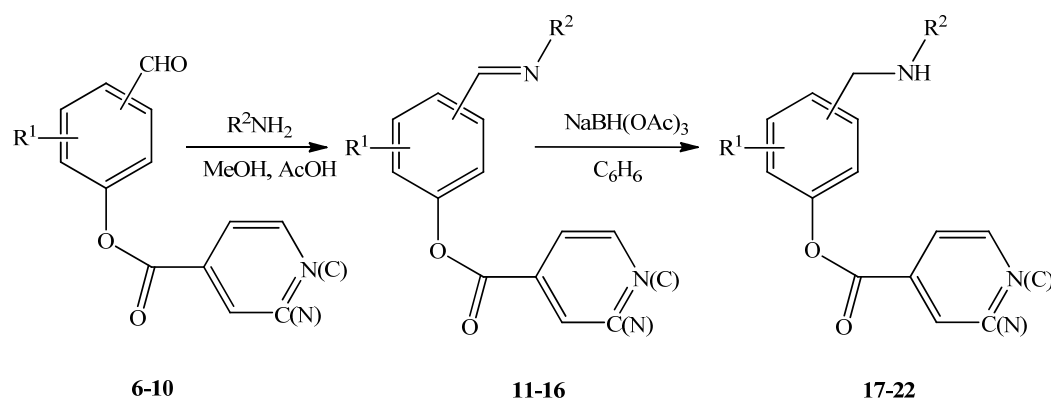
Приведенные данные обоснованно позволяют считать рассматриваемые соединения перспективными для их дальнейшего исследования.

Для систематических исследований зависимости структура–свойство предпочтительно наличие библиотек структурно близких соединений. Это в свою очередь вызывает необходимость разработать синтетические подходы, позволяющие получать библиотеки веществ доступными методами и с приемлемыми выходами. В этом отношении удобным связующим звеном могут служить гидроксibenзальдегиды природного происхождения и их синтетические аналоги с таким пространственным расположением функциональных групп, которое позволяет получать целевые соединения с наиболее перспективным сочетанием полезных свойств.

В данной работе представлены результаты синтеза функционально замещенных производных сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислоты с различными гидроксibenзальдегидами. При кипячении с *m*-аминофенолом или *n*-броманилином в метаноле сложных эфиров никотиновой или изоникотиновой кислот с гидроксibenзальдегидами в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты образуются (*E*)-азометины **11–16** с выходами 69–92 %. Восстановлением полученных азометинов триацетоксиборгидридом натрия в среде бензола синтезированы соответствующие амины **17–22** с выходами 75–95 % (рис. 2). Ацилированием соединений **17, 19–22** хлорангидридами замещенных изоксазол- и изотиазолкарбоновых кислот в диэтиловом эфире в присутствии триэтиламина с выходами 66–75 % получены амиды **23–29** и сложный эфир **30**, содержащие пиридиновый и изоксазольный или изотиазольный гетероциклы (рис. 3).

Целенаправленное введение различных функциональных групп (путем построения с помощью сложноэфирных, азометиновых ковалентных связей молекул, содержащих галогены) позволяет придать новые биологически активные свойства давно известным классам химических соединений [12, 13].

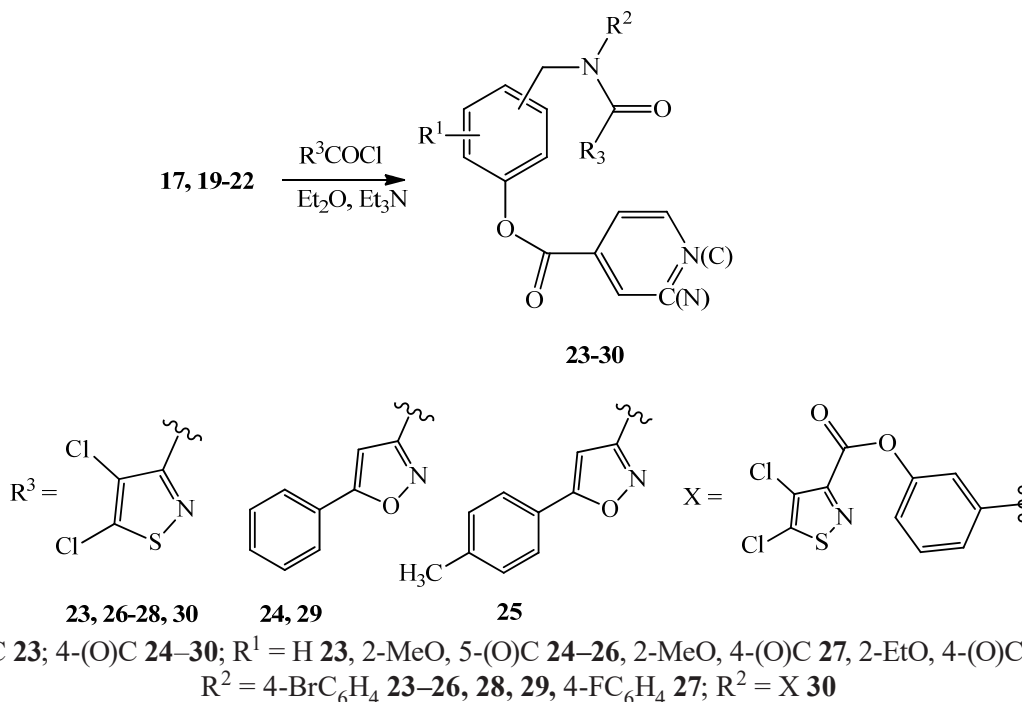
Состав и строение соединений **11–30** установлены на основании данных элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии. Следует отметить, что во всех превращениях сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот с гидроксibenзальдегидами (**6–10**) и его производных **11–30** сложноэфирный фрагмент сохраняется неизменным, что подтверждается присутствием в ИК-спектрах полученных веществ характеристической полосы валентных колебаний связи C = O в интервале 1733–1749 см⁻¹. В ИК-спектрах аминов **17–22** появляется полоса колебаний связи NH в области 3281–3406 см⁻¹ и исчезает связи C = N. В ИК-спектрах амидов **23–30** наблюдаются две полосы поглощения C = O связей с частотами 1733–1749 и 1655–1661 см⁻¹. В ИК-спектрах амидов **23–30**, как и следовало ожидать, частота коле-



3-(O)C **11, 17**; 4-(O)C **12–16, 18–22**; R¹ = H **11, 12, 17, 18**, 2-MeO, 5-(O)C **13, 19**, 2-MeO, 4-(O)C **14, 20**, 2-EtO, 4-(O)C **15, 16, 21, 22**; R² = 4-BrC₆H₄ **11–13, 15, 17–19, 21**, 4-FC₆H₄ **14, 20, 27, 3-НОС₆Н₄ 16, 22**

Рис. 2. Схема синтеза азометинов **11–16** и аминов **17–22**

Fig. 2. Synthesis of azomethines **11–16** and amines **17–22**

Рис. 3. Схема синтеза сложных эфиров и амидов **23–30**Fig. 3. Synthesis of esters and amides **23–30**

баний полосы поглощения амидной группы существенно ниже, чем сложноэфирной. В спектрах ЯМР ¹H азометинов **11–16** присутствует синглет СН = N группы в области 8,39–8,66 м.д., а в спектрах аминов появляется сигнал СН₂ группы в области 4,22–4,35 м.д. В спектрах производных **24, 25, 29** изоксазольный фрагмент характеризует синглет с δ 6,56–6,64 м.д. Азометины **11–16** относятся к альдимидам, для которых *E*-форма является предпочтительной, как ранее было установлено в результате специальных спектроскопических исследований этой группы веществ [14].

Синтезированные соединения содержат в своей структуре различные фармакофорные фрагменты и представляют интерес для биотестирования и установления взаимосвязи структура–активность. Их образцы переданы для скрининга противоопухолевой активности в Цзилиньский медицинский институт Китайской Народной Республики.

Экспериментальная часть. ИК-спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **14–26, 28, 29** сняты на спектрометре Avance-500 Bruker в ДМСО-d₆ относительно остаточных сигналов растворителя [ДМСО-d₆, δH 2,5, δC 40,1 м.д.; CDCl₃, δH 7,26, δC 77,2 м.д.]. ВЭЖХ-МС исследования были 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: вода, содержащая 0,05 % (v/v) муравьиной кислоты – ацетонитрил (от 40 до 90 % за 10 мин). Скорость элюирования 0,5 мл/мин. Элементный анализ С, Н, N, S-содержащих соединений выполняли на СНNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7, а для галогенсодержащих соединений – методом стандартного микроанализа [15].

Для синтезов использовали *n*-броманилин, *m*-аминофенол квалификации «ч.д.а.»; сложные эфиры никотиновой и изоникотиновой кислот были синтезированы по методике [16].

Азометины 11–16 (общая методика). Смесь 3 ммоль альдегида **6–10**, 3,2 ммоль соответствующего амина и одной капли ледяной уксусной кислоты в 30 мл сухого метанола кипятили 2–3 ч. Горячий раствор охлаждали и оставляли на 10–15 ч при 0–5 °С. Выпавшие осадки азометинов **11–16** отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре, промывали небольшим количеством (2 × 5–7 мл) холодного метанола и сушили на воздухе.

(E)-3-(4-Бромфенил)иминометилфенилникотинат (11). Выход 92 %, т. пл. 165–167 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3093, 3068, 3055, 2922, 2886, 2853, 1736 (C = O), 1625 (C = N), 1600, 1587, 1575, 1502, 1471, 1422, 1402, 1367, 1323, 1264, 1190, 1158, 1121, 1098, 1071, 1038, 1021, 1007, 980, 950, 933, 878, 829, 793, 733, 700, 657, 623, 540, 513, 460, 434. Найдено, %: C 60,16; H 3,46; Br 20,86; N 7,31. $[M]^+$ 381. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59,86; H 3,44; Br 20,96; N 7,35. M 381,22.

(E)-3-(4-Бромфенил)иминометилфенилизоникотинат (12). Выход 89 %, т. пл. 104–105 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3081, 3031, 2988, 2924, 2900, 2850, 1737 (C = O), 1630 (C = N), 1597, 1587, 1563, 1484, 1437, 1413, 1327, 1284, 1253, 1200, 1160, 1146, 1099, 1069, 1008, 887, 853, 827, 793, 750, 699, 680, 585, 502. Найдено, %: C 60,01; H 3,47; Br 20,85; N 7,29. $[M]^+$ 381. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59,86; H 3,44; Br 20,96; N 7,35. M 381,22.

(E)-5-(4-Бромфенил)иминометил-2-метоксифенилизоникотинат (13). Выход 74 %, т. пл. 162–163 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3062, 2962, 2925, 2905, 2833, 1751 (C = O), 1622 (C = N), 1611, 1573, 1505, 1434, 1410, 1268, 1199, 1169, 1122, 1063, 1025, 1003, 979, 841, 819, 754, 698, 598, 517. Найдено, %: C 58,75; H 3,72; Br 19,14; N 6,39. $[M]^+$ 411. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 58,41; H 3,68; Br 19,43; N 6,81. M 411,25.

(E)-4-(4-Фторфенил)иминометил-2-метоксифенилизоникотинат (14). Выход 69 %, т. пл. 151–152 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3033, 2970, 2933, 2874, 2851, 1736 (C = O), 1630 (C = N), 1602, 1593, 1565, 1510, 1501, 1460, 1414, 1369, 1329, 1282, 1261, 1232, 1216, 1200, 1150, 1128, 1099, 1063, 1035, 978, 866, 858, 833, 805, 783, 751, 699, 684, 619, 523. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 3,86 с (3H, OCH_3), 7,27 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,8 Гц), 7,33–7,39 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7,47 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,1 Гц), 7,59 дд ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,1, 1,7 Гц), 7,76 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1,7 Гц), 8,02 дд ($2\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,0, 1,6 Гц), 8,66 с (1H, $\text{CH} = \text{N}$), 8,91 дд ($2\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,0, 1,6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 56,61 (OCH_3), 111,95 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 116,49 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, J 22,4 Гц), 122,95 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 123,44 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8,4 Гц), 123,58 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 123,88 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 151,64 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 160,50 ($\text{CH} = \text{N}$), 135,98, 136,24, 142,06, 148,12 д (J 2,6 Гц), 151,66, 161,19 д (J 242,6 Гц), 163,38 ($7\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 68,92; H 4,34; N 7,89. $[M]^+$ 350. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 68,57; H 4,32; F 5,42; N 8,00. M 350,35.

(E)-4-(4-Бромфенил)иминометил-2-этоксифенилизоникотинат (15). Выход 85 %, т. пл. 143–144 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3075, 3038, 2972, 2931, 2888, 1738 (C = O), 1625 (C = N), 1590, 1563, 1506, 1483, 1430, 1410, 1393, 1373, 1327, 1275, 1258, 1214, 1190, 1158, 1121, 1095, 1070, 1042, 1007, 906, 873, 833, 753, 700, 683, 617, 517. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1,33 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 4,16 к (2H , OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 7,08 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,6 Гц), 7,26 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,0 Гц), 7,38 дд ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,1, 1,7 Гц), 7,50 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,6 Гц), 7,68 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1,6 Гц), 8,01 дд ($2\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,0, 1,4 Гц), 8,39 с (1H, $\text{CH} = \text{N}$), 8,87 д ($2\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 5,8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14,76 (OCH_2CH_3), 64,81 (OCH_2CH_3), 111,92 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 122,74 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 122,97 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 123,22 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 123,43 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132,39 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 151,00 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 159,77 ($\text{CH} = \text{N}$), 119,64, 132,39, 135,41, 136,66, 142,76, 150,87, 163,25 ($7\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 59,61; H 4,05; Br 18,68; N 6,49. $[M]^+$ 425. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 59,31; H 4,03; Br 18,79; N 6,59. M 425,28.

(E)-2-Этокси-5-(3-гидроксифенил)иминометилфенилизоникотинат (16). Выход 91 %, т. пл. 197–199 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3045, 2989, 2976, 2926, 2879, 2802, 1749 (C = O), 1630 (C = N), 1585, 1566, 1500, 1479, 1429, 1411, 1392, 1377, 1352, 1322, 1307, 1281, 1257, 1184, 1167, 1155, 1138, 1119, 1099, 1084, 1061, 1038, 1007, 960, 903, 883, 852, 821, 783, 775, 750, 688, 632, 602, 582, 465. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1,22 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 4,13 к (2H , OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 6,64–6,72 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7,44 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,1 Гц), 7,57 дд ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,2, 1,7 Гц), 7,72 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1,6 Гц), 8,02 дд ($2\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,0, 1,6 Гц), 8,57 с (1H, $\text{CH} = \text{N}$), 8,90 дд ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,0, 1,6 Гц), 9,56 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 15,03 (OCH_2CH_3), 64,88 (OCH_2CH_3), 108,46 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 112,29 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 113,16 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 113,75 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 122,76 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 123,52 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 123,80 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 130,51 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 151,67 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 160,07 ($\text{CH} = \text{N}$), 136,01, 136,42, 142,38, 150,86, 153,23, 158,72, 163,50 ($7\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 69,61; H 5,04; N 7,65. $[M]^+$ 362. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 69,60; H 5,01; N 7,73. M 362,38.

Восстановление соединений 11–16 в соединения 17–22 (общая методика). К суспензии 0,46 г (2,2 ммоль) боргидрида натрия в 50 мл безводного бензола при перемешивании добавляли порциями 2,2 г (6,6 ммоль) ледяной уксусной кислоты, затем 2 ммоль соединения 11–16. Смесь пере-

мешивали 4 ч, затем приливали 100 мл воды и перемешивали 1 ч, небольшими порциями добавляли 1,7 г (20 ммоль) гидрокарбоната натрия, перемешивали 1 ч. Органический слой трижды промывали водой (3×50 мл), сушили сульфатом натрия, бензол удаляли на роторном испарителе, остаток перекристаллизовывали из смеси бензол:гексан.

3-(4-Бромфенил)аминометилфенилникотинат (17). Выход 79 %, т. пл. 158–160 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3297 (NH), 3068, 3028, 2928, 2875, 2849, 1733 (C = O), 1591, 1504, 1463, 1419, 1400, 1285, 1251, 1221, 1202, 1193, 1177, 1164, 1121, 1090, 1070, 1024, 993, 950, 883, 817, 731, 701, 623, 557, 527, 503. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 4,29 д (2H, CH_2NH , J 6,1 Гц), 6,52 т (1H, NH, J 6,1 Гц), 6,55 дд (2H_{аром}, J 8,9, 2,1 Гц), 7,18 дд (2H_{аром}, J 8,8, 2,0 Гц), 7,26 дд (2H_{аром}, J 8,5, 1,9 Гц), 7,42 д (2H_{аром}, J 8,5 Гц), 7,61–7,65 м (1H_{пиридин}), 8,44 дт (1H_{пиридин}, J 8,1, 2,0 Гц), 8,88 дд (1H_{пиридин}, J 4,8, 1,7 Гц), 9,24 дд (1H_{пиридин}, J 2,1, 0,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 46,39 (CH_2NH), 114,89 (2CH_{аром}), 122,33 (2CH_{аром}), 124,70 (1CH_{пиридин}), 128,88 (2CH_{аром}), 132,00 (2CH_{аром}), 138,10 (1CH_{пиридин}), 151,12 (1CH_{пиридин}), 154,82 (1CH_{пиридин}), 107,14, 125,78, 138,40, 148,41, 149,70, 164,30 (6C_{четв}). Найдено, %: C 59,78; H 4,00; Br 20,79; N 7,25. $[M]^+$ 383. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59,55; H 3,95; Br 20,85; N 7,31. M 383,24.

(E)-3-(4-Бромфенил)аминометилфенилизоникотинат (18). Выход 78 %, т. пл. 155–157 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3281 (NH), 3071, 3054, 3035, 2920, 2875, 2852, 1733 (C = O), 1591, 1560, 1512, 1486, 1475, 1443, 1427, 1407, 1322, 1282, 1255, 1240, 1208, 1177, 1151, 1123, 1097, 1070, 1059, 993, 923, 893, 853, 810, 792, 751, 699, 680, 650, 573, 503. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4,23 уш.с. (1H, NH), 4,35 с (2H, CH_2NH), 6,48 д (2H_{аром}, J 8,9 Гц), 7,13 дд (1H_{аром}, J 8,0, 1,4 Гц), 7,20–7,25 м (3H_{аром}), 7,28 д (1H_{аром}, J 8,0 Гц), 7,42 т (1H_{аром}, J 7,9 Гц), 7,98 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,85 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 47,86 (CH_2NH), 114,59 (2CH_{аром}), 120,25 (1CH_{аром}), 120,45 (1CH_{аром}), 123,33 (2CH_{пиридин}), 125,27 (1CH_{аром}), 130,06 (1CH_{аром}), 132,12 (2CH_{аром}), 150,96 (2CH_{пиридин}), 109,50, 130,22, 136,85, 141,39, 146,91, 163,94 (6C_{четв}). Найдено, %: C 59,86; H 3,99; Br 20,79; N 7,30. $[M]^+$ 383. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59,55; H 3,95; Br 20,85; N 7,31. M 383,24.

(E)-5-(4-Бромфенил)аминометил-2-метоксифенилизоникотинат (19). Выход 81 %, т. пл. 116–117 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3334 (NH), 3079, 3033, 2983, 2922, 2849, 1744 (C = O), 1592, 1560, 1514, 1502, 1474, 1440, 1430, 1406, 1320, 1269, 1211, 1193, 1177, 1155, 1125, 1089, 1061, 1023, 993, 900, 847, 817, 767, 749, 702, 690, 647, 607, 503, 483. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3,81 с (3H, OCH_3), 4,15 уш.с (1H, NH), 4,25 с (CH_2NH), 6,48 д (2H_{аром}, J 8,8 Гц), 6,98 д (1H_{аром}, J 8,4 Гц), 7,15 д (1H_{аром}, J 2,0 Гц), 7,20–7,25 м (3H_{аром}), 7,98 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,84 дд (2H_{пиридин}, J 5,9, 1,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 47,45 (CH_2NH), 56,16 (OCH_3), 112,80 (1CH_{аром}), 114,56 (2CH_{аром}), 121,79 (2CH_{аром}), 123,46 (2CH_{пиридин}), 126,25 (1CH_{аром}), 132,08 (2CH_{аром}), 150,90 (2CH_{пиридин}), 109,35, 131,84, 136,67, 139,70, 147,02, 150,37, 163,48 (7C_{четв}). Найдено, %: C 58,75; H 4,18; Br 19,21; N 6,52. $[M]^+$ 413. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 58,13; H 4,15; Br 19,33; N 6,78. M 413,26.

(E)-4-(4-Фторфенил)аминометил-2-метоксифенилизоникотинат (20). Выход 75 %, т. пл. 131–133 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3397 (NH), 3071, 3038, 2960, 2937, 2922, 2848, 1743 (C = O), 1607, 1567, 1509, 1469, 1420, 1407, 1360, 1316, 1288, 1269, 1247, 1213, 1201, 1154, 1125, 1084, 1062, 1035, 940, 883, 830, 817, 800, 779, 752, 701, 683, 547, 509. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3,79 с (3H, OCH_3), 4,02 уш.с (1H, NH), 4,30 с (CH_2NH), 6,55–6,60 м (2H_{аром}), 6,89 т (2H_{аром}, J 8,7 Гц), 6,98 дд (1H_{аром}, J 8,0, 1,7 Гц), 7,05 д (1H_{аром}, J 1,5 Гц), 7,12 д (1H_{аром}, J 8,0 Гц), 8,01 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,84 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 48,96 (CH_2NH), 56,04 (OCH_3), 111,74 (1CH_{аром}), 113,86 д (2CH_{аром}, J 7,3 Гц), 115,85 д (2CH_{аром}, J 22,3 Гц), 119,70 (1CH_{аром}), 122,78 (1CH_{аром}), 123,49 (2CH_{пиридин}), 150,90 (2CH_{пиридин}), 136,78, 138,70, 139,07, 144,51, 151,31, 155,20, 163,57 (7C_{четв}). Найдено, %: C 68,51; H 4,89; N 7,84. $[M]^+$ 352. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 68,17; H 4,86; F 5,39; N 7,95. M 352,36.

(E)-4-(4-Бромфенил)аминометил-2-этоксифенилизоникотинат (21). Выход 95 %, т. пл. 128–130 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3397 (NH), 3030, 2980, 2936, 2885, 2862, 1736 (C = O), 1592, 1563, 1501, 1474, 1427, 1407, 1316, 1287, 1271, 1245, 1194, 1180, 1156, 1119, 1095, 1080, 1040, 973, 883, 866, 816, 750, 700, 690, 675, 587, 553, 504. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1,28 т (3H, OCH_2CH_3),

J 7,0 Гц), 4,03 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 4,22 уш.с (1H, NH), 4,29 с (2H, CH_2NH), 6,50 д (2H_{аром}, J 8,8 Гц), 6,96 дд (1H_{аром}, J 8,0, 1,7 Гц), 7,01 д (1H_{аром}, J 1,7 Гц), 7,12 д (1H_{аром}, J 8,0 Гц), 7,25 д (2H_{аром}, J 8,8 Гц), 8,01 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,85 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14,75 (OCH_2CH_3), 48,16 (CH_2NH), 64,54 (OCH_2CH_3), 112,65 (1CH_{аром}), 114,56 (2CH_{аром}), 119,48 (1CH_{аром}), 122,70 (1CH_{аром}), 123,36 (2CH_{аром}), 132,04 (2CH_{пиридин}), 150,85 (2CH_{пиридин}), 109,37, 136,82, 138,49, 138,99, 147,07, 150,60, 163,56 (7C_{четв}). Найдено, %: С 59,33; Н 4,51; Вг 18,65; N 6,49. $[M]^+$ 427. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 59,03; Н 4,48; Вг 18,70; N 6,56. M 427,29.

2-Этокси-4-(3-гидроксибензил)аминометилфенилизоникотинат (22). Выход 87 %, т. пл. 162–164 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3406 (NH), 3063, 2977, 2926, 1738 (C = O), 1604, 1566, 1525, 1503, 1479, 1431, 1417, 1392, 1348, 1326, 1280, 1202, 1183, 1156, 1120, 1138, 1100, 1085, 1062, 1039, 1005, 960, 937, 820, 750, 686. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1,16 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 4,01 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 4,22 д (2H, CH_2NH , J 5,9 Гц), 5,97 дд (1H_{аром}, J 7,9, 1,8 Гц), 6,03 т (1H_{аром}, J 2,0 Гц), 6,07 дд (1H_{аром}, J 8,0, 1,4 Гц), 6,13 т (1H, NH, J 6,0 Гц), 6,83 т (1H_{аром}, J 8,0 Гц), 6,97 дд (1H_{аром}, J 8,1, 1,5 Гц), 7,15–7,22 м (2H_{аром}), 7,97 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,87 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,5 Гц), 8,95 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 15,12 (OCH_2CH_3), 46,99 (CH_2NH), 64,66 (OCH_2CH_3), 100,00 (1CH_{аром}), 104,19 (1CH_{аром}), 104,66 (1CH_{аром}), 113,41 (1CH_{аром}), 119,73 (1CH_{аром}), 122,97 (1CH_{аром}), 123,52 (2CH_{пиридин}), 130,11 (1CH_{аром}), 151,65 (2CH_{пиридин}), 136,74, 138,57, 140,76, 150,32, 150,60, 158,76, 163,80 (7C_{четв}). Найдено, %: С 69,61; Н 5,55; N 7,65. $[M]^+$ 364. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 69,22; Н 5,53; N 7,69. M 364,39.

Амиды и сложные эфиры 23–30 (общая методика). К раствору 1 ммоль соединения 17, 19–22 в 100 мл сухого эфира прибавляли 0,13 г (1,2 ммоль) триэтиламина и в один прием 1,2 ммоль хлорангидрида изоксазол- или изотиазолкарбоновой кислоты, перемешивали при 20–23 °С 10–12 ч. Для синтеза соединения 30 триэтиламин и хлорангидрид брали в количестве 2,4 ммоль. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром (3 \times 10 мл) и большим количеством горячей воды (5 \times 50 мл, 50–60 °С). Продукты реакций сушили на воздухе при 40–50 °С 1–2 сут.

3-N-(4-Бромфенил)-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксамидометилфенил никотинат (23). Выход 75 %, т. пл. 120–121 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3075, 3058, 3038, 2945, 2926, 2854, 1733 (C = O), 1661 (C = O), 1603, 1588, 1506, 1487, 1438, 1417, 1398, 1345, 1279, 1206, 1197, 1165, 1127, 1091, 1070, 1047, 1033, 1020, 1000, 968, 930, 887, 832, 769, 747, 733, 698, 683, 597, 555, 534, 510. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 5,16 с (2H, CH_2), 7,01 д (2H_{аром}, J 7,7 Гц), 7,31 д (2H_{аром}, J 7,9 Гц), 7,37 д (2H_{аром}, J 7,9 Гц), 7,46 д (2H_{аром}, J 7,7 Гц), 7,64 дд (1H_{пиридин}, J 7,7, 4,9 Гц), 8,44 д (1H_{пиридин}, J 8,0 Гц), 8,88 дд (1H_{пиридин}, J 4,7, 1,3 Гц), 9,23 д (1H_{пиридин}, J 1,3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 52,03 (CH_2), 122,75 (2CH_{аром}), 124,73 (1CH_{пиридин}), 129,94 (2CH_{аром}), 130,05 (2CH_{аром}), 132,86 (2CH_{аром}), 138,14 (1CH_{пиридин}), 151,15 (1CH_{пиридин}), 154,88 (1CH_{пиридин}), 121,47, 121,98, 125,72, 134,73, 139,92, 149,54, 150,35, 160,44, 162,17, 164,18 (10C_{четв}). Найдено, %: С 49,29; Н 2,54; Вг+Cl 26,66; N 7,43; S 5,61. $[M]^+$ 563, 561. $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 49,04; Н 2,51; Вг 14,19; Cl 12,59; N 7,46; S 5,69. M 563,25.

5-N-(4-Бромфенил)-5-фенилизосазол-3-карбоксамидометил-2-метокси фенилизоникотинат (24). Выход 72 %, т. пл. 75–76 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3145, 3130, 3090, 3062, 3030, 3003, 2980, 2933, 2830, 1748 (C = O), 1656 (C = O), 1618, 1588, 1572, 1564, 1513, 1488, 1466, 1444, 1408, 1368, 1265, 1219, 1211, 1154, 1125, 1083, 1071, 1062, 1025, 1009, 961, 948, 833, 811, 766, 753, 718, 700, 689. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3,80 с (3H, OCH_3), 5,02 с (2H, CH_2), 6,62 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 6,86–6,97 м (3H_{аром}), 7,13 д (1H_{аром}, J 8,4 Гц), 7,16 с (1H_{аром}), 7,37–7,47 м (5H_{аром}), 7,62–7,70 м (2H_{аром}), 7,99 д (2H_{пиридин}, J 5,8 Гц), 8,85 д (2H_{пиридин}, J 5,8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 53,34 (CH_2), 56,09 (OCH_3), 100,31 (1CH_{изокс}), 112,31 (2CH_{аром}), 123,50 (2CH_{пиридин}), 123,68 (1CH_{аром}), 125,99 (2CH_{аром}), 128,30 (1CH_{аром}), 129,19 (2CH_{аром}), 130,16 (1CH_{аром}), 130,74 (1CH_{аром}), 132,70 (2CH_{аром}), 150,91 (2CH_{пиридин}), 122,30, 126,73, 128,96, 136,69, 139,54, 140,60, 150,94, 159,21, 160,68, 163,33, 170,19 (11C_{четв}). Найдено, %: С 61,27; Н 3,90; Вг 13,25; N 6,89. $[M]^+$ 584. $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61,66; Н 3,79; Вг 13,67; N 7,19. M 584,43.

5-N-(4-Бромфенил)-5-(*n*-толил)изосазол-3-карбоксамидометил-2-метокси фенилизоникотинат (25). Выход 71 %, т. пл. 153–154 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3140, 3090, 3060, 3030, 2980, 2970, 2926, 2840, 1746 (C = O), 1654 (C = O), 1614, 1590, 1580, 1555, 1513, 1486, 1473, 1443, 1427, 1409, 1371,

1320, 1300, 1271, 1219, 1193, 1127, 1095, 1085, 1068, 1035, 1030, 1010, 968, 940, 900, 855, 840, 809, 770, 754, 740, 725, 697, 680. ЯМР Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2,36 с (3H, CH_3), 3,80 с (3H, OCH_3), 5,01 с (2H, CH_2), 6,56 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 6,86–6,97 м (3H_{аром}), 7,12 д (1H_{аром}, J 8,2 Гц), 7,16 с (1H_{аром}), 7,22 д (2H_{аром}, J 7,7 Гц), 7,41 д (2H_{аром}, J 7,8 Гц), 7,55 д (2H_{аром}, J 7,4 Гц), 8,01 д (2H_{пиридин}, J 5,3 Гц), 8,86 д (2H_{пиридин}, J 5,3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 21,62 (CH_3), 53,30 (CH_2), 56,07 (OCH_3), 99,70 ($\text{ICH}_{\text{изокс}}$), 112,49 (2CH_{аром}), 123,58 (2CH_{пиридин}), 123,63 (1CH_{аром}), 125,91 (2CH_{аром}), 128,28 (1CH_{аром}), 129,85 (2CH_{аром}), 130,14 (1CH_{аром}), 132,67 (2CH_{аром}), 150,73 (2CH_{пиридин}), 122,25, 124,02, 129,00, 136,82, 139,51, 140,62, 141,12, 150,90, 159,14, 160,77, 163,25, 170,38 (1C_{четв}). Найдено, %: С 62,54; Н 4,10; Вг 13,02; N 6,80. $[\text{M}]^+$ 598. $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 62,22; Н 4,04; Вг 13,35; N 7,02. M 598,45.

5-*N*-(4-Бромфенил)-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксамидометил-2-метоксифенилизоникотинат (26). Выход 75 %, т. пл. 54–55 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3090, 3085, 3065, 3034, 3006, 2975, 2958, 2932, 2839, 1749 (C = O), 1660 (C = O), 1619, 1513, 1488, 1440, 1417, 1351, 1305, 1263, 1218, 1155, 1125, 1083, 1061, 1021, 1007, 961, 931, 899, 833, 812, 771, 753, 700. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3,79 с (3H, OCH_3), 5,07 с (2H, CH_2), 6,84 д (2H_{аром}, J 8,4 Гц), 6,93 д (1H_{аром}, J 8,4 Гц), 7,12–7,18 м (2H_{аром}), 7,30 д (2H_{аром}, J 8,4 Гц), 8,00 д (2H_{пиридин}, J 6,0 Гц), 8,91 д (2H_{пиридин}, J 6,0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 52,47 (CH_2), 56,04 (OCH_3), 112,58 (1CH_{аром}), 123,39 (1CH_{аром}), 124,26 (2CH_{пиридин}), 128,11 (1CH_{аром}), 129,71 (2CH_{аром}), 132,54 (2CH_{аром}), 149,31 (2CH_{пиридин}), 122,19, 125,71, 128,82, 138,06, 139,36, 139,40, 150,82, 160,23, 161,38, 162,31, 162,69 (1C_{четв}). Найдено, %: С 48,93; Н 2,75; Вг+Cl 25,50; N 7,00; S 5,02. $[\text{M}]^+$ 593, 591. $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 48,59; Н 2,72; Вг 13,47; Cl 11,95; N 7,08; S 5,40. M 593,27.

4-(4,5-Дихлор-*N*-(4-фторфенил)изотиазол-3-карбоксамидо)метил-2-метоксифенилизоникотинат (27). Выход 69 %, маслообразный продукт. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3071, 3054, 3038, 3008, 2958, 2920, 2854, 1748 (C = O), 1660 (C = O), 1605, 1563, 1540, 1508, 1467, 1443, 1420, 1408, 1351, 1327, 1270, 1201, 1153, 1123, 1083, 1063, 1033, 993, 945, 875, 842, 817, 800, 783, 752, 733, 702, 673, 650, 612, 570, 536, 507. Найдено, %: С 54,32; Н 3,00; N 7,81; S 5,99. $[\text{M}]^+$ 532, 530. $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 54,15; Н 3,03; Cl 13,32; F 3,57; N 7,89; S 6,02. M 532,37.

4-*N*-(4-Бромфенил)-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксамидометил-2-этоксифенилизоникотинат (28). Выход 73 %, т. пл. 157–158 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3083, 3067, 3054, 3033, 2976, 2932, 2882, 1745 (C = O), 1657 (C = O), 1600, 1573, 1563, 1505, 1490, 1473, 1438, 1410, 1400, 1367, 1353, 1316, 1264, 1202, 1151, 1130, 1107, 1084, 1071, 1059, 1039, 1008, 990, 977, 930, 890, 873, 840, 823, 800, 749, 720, 710, 699, 678, 643, 570, 533. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1,27 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 4,02 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 5,05 с (2H, CH_2), 6,83 д (1H_{аром}, J 8,2 Гц), 6,85 д (2H_{аром}, J 8,5 Гц), 7,00–7,10 м (2H_{аром}), 7,33 д (2H_{аром}, J 8,5 Гц), 7,99 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,5 Гц), 8,85 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14,75 (OCH_2CH_3), 53,15 (CH_2), 64,68 (OCH_2CH_3), 114,05 (1CH_{аром}), 121,12 (1CH_{аром}), 122,76 (1CH_{аром}), 123,43 (2CH_{пиридин}), 129,58 (2CH_{аром}), 132,61 (2CH_{аром}), 150,90 (2CH_{пиридин}), 122,22, 135,56, 136,88, 139,64, 149,21, 150,70, 154,60, 157,88, 160,29, 162,40, 163,41 (1C_{четв}). Найдено, %: С 49,56; Н 3,01; Вг+Cl 24,72; N 6,85; S 5,25. $[\text{M}]^+$ 607, 605. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 49,44; Н 2,99; Вг 13,16; Cl 11,68; N 6,92; S 5,28. M 607,30.

4-*N*-(4-Бромфенил)-5-фенилизоксазол-3-карбоксамидометил-2-этоксифенилизоникотинат (29). Выход 66 %, т. пл. 67–68 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3063, 2977, 2925, 2850, 1748 (C = O), 1655 (C = O), 1607, 1572, 1508, 1488, 1468, 1445, 1432, 1407, 1368, 1267, 1198, 1157, 1122, 1083, 1062, 1040, 1010, 977, 950, 764, 717, 688. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1,27 т (3H, OCH_2CH_3 , J 6,9 Гц), 4,01 к (2H, OCH_2CH_3 , J 6,9 Гц), 5,05 с (2H, CH_2), 6,64 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 6,84 дд (1H_{аром}, J 8,0, 1,5 Гц), 6,93 д (2H_{аром}, J 7,4 Гц), 7,01 с (1H_{аром}), 7,08 д (1H_{аром}, J 8,0 Гц), 7,42–7,46 м (5H_{аром}), 7,60–7,80 м (2H_{аром}), 8,01 д (2H_{пиридин}, J 5,9 Гц), 8,87 д (2H_{пиридин}, J 5,9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14,74 (OCH_2CH_3), 53,95 (CH_2), 64,69 (OCH_2CH_3), 100,26 (1CH_{изокс}), 114,52 (1CH_{аром}), 121,45 (1CH_{аром}), 122,70 (2CH_{аром}), 123,54 (2CH_{пиридин}), 126,02 (2CH_{аром}), 129,22 (2CH_{аром}), 130,04 (1CH_{аром}), 130,79 (1CH_{аром}), 132,71 (2CH_{аром}), 150,70 (2CH_{пиридин}), 122,30, 126,72, 135,61, 137,06, 139,62, 140,73, 150,57, 159,19, 160,77, 163,34, 170,94 (1C_{четв}). Найдено, %: С 62,43; Н 4,01; Вг 13,29; N 6,98. $[\text{M}]^+$ 598. $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 62,22; Н 4,04; Вг 13,35; N 7,02. M 598,44.

3-(4,5-Дихлор-N-(3-этокси-4-изоникотиноилбензил)изотиазол-3-карбоксамидо)фенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (30). Выход 69 %, т. пл. 53–55 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3067, 2978, 2926, 2870, 2855, 1750 (C = O), 1661 (C = O), 1601, 1563, 1507, 1486, 1431, 1407, 1396, 1353, 1323, 1267, 1190, 1121, 1083, 1071, 1061, 1039, 963, 936, 900, 873, 847, 793, 752, 700, 692, 672, 646, 587, 517. Найдено, %: С 48,32; Н 2,52; Cl 19,49; N 7,70; S 8,81. $[M]^+$ 724, 722. $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 48,08; Н 2,50; Cl 19,58; N 7,73; S 8,85. M 724,42.

Благодарности. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-58-00005-Бел_а) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X20P-017). Авторы выражают благодарность профессору Венлян Ли из Цзилинского медицинского института Китайской Народной Республики за предоставление данных по биотестированию.

Acknowledgements. This work has been performed with a partial financial support of Russian Foundation for Fundamental Research, grant 20-58-00005-Бел_а, and Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research, grant X20P-017. The authors express their gratitude to Professor Wenliang Li of the Jilin Medical University of China for providing the biotesting data.

Список использованных источников

1. A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives / A. A. Altaf [et al.] // *J. Drug Design Med. Chem.* – 2015. – Vol. 1, N 1. – P. 1–11. doi:10.11648/j.jddmc.20150101.11
2. Кост, А. Н. Синтез и исследование свойств замещенных пиридинкарбоновых кислот / А. Н. Кост, П. Б. Терентьев, Л. А. Головлева // *Хим.-фармацевт. журн.* – 1967. – Т. 1, № 5. – С. 3–10.
3. Yamamoto, I. Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor / I. Yamamoto, J. E. Casida. – Heidenberg: Springer-Verlag, 1999. – 300 с. https://doi.org/10.1007/978-4-431-67933-2
4. Chemistry of Biologically Active Isothiazoles / F. Clerici [et al.] // *Bioactive Heterocycles III.* – 2007. – Vol. 9. – P. 179–264. https://doi.org/10.1007/7081_2007_081
5. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes / A. V. Kletskov [et al.] // *Synthesis-Stuttgart.* – 2020. – Vol. 52, N 2. – P. 159–188. https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688
6. Bumagin, N. A. High-turnover aminopyridine-based Pd-catalysts for Suzuki–Miyaura reaction in aqueous media / N. A. Bumagin // *Catalysis Communications.* – 2016. – Vol. 79. – P. 17–20. https://doi.org/10.1016/j.catcom.2016.02.016
7. 5-(*p*-Tolyl)isoxazol-3-amine-Palladium(II) Complex: Preparation, Structure, and Catalytic Application in the Suzuki–Miyaura Reaction in Water // V. I. Potkin [et al.] // *Synthesis.* – 2012. – Vol. 44, N 1. – P. 151–157. https://doi.org/10.1055/s-0031-1289618
8. New Data on Vanillin-Based Isothiazolic Insecticide Synergists / A. V. Kletskov [et al.] // *Natur. Prod. Commun.* – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. 105–106. https://doi.org/10.1177/1934578x1701200130
9. Perspectives of Fullerenes, Dendrimers, and Heterocyclic Compounds Application in Tumor Treatment / V. A. Kulchitsky [et al.] // *Recent Patents Nanomed.* – 2014. – Vol. 4, N 2. – P. 82–89. https://doi.org/10.2174/1877912305999150212114954
10. Функциональные производные 4-формил-2-метоксифенилизоникотината / В. И. Поткин [и др.] // *ЖОрХ.* – 2019. – Т. 55, № 10. – С. 1527–1539. https://doi.org/10.1134/S0514749219100069
11. In vitro anticancer activity of doxorubicin-loading pectin nanoparticles / G. Tian [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences.* – 2016. – Vol. 6, N 5. – P. 338–342. doi:10.20936/jpbms/160249
12. Дикусар, Е. А. Простые и сложные эфиры в линкерных технологиях. Современные аспекты молекулярного дизайна – от душистых веществ до биологически активных соединений / Е. А. Дикусар. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing // *OmniScriptum GmbH & Co. KG*, 2014. – 582 с.
13. Фильц, О. А. Конструирование молекул с заданными свойствами с использованием библиотек структурных фрагментов / О. А. Фильц, В. В. Поройков // *Успехи химии.* – 2012. – Т. 81, № 2. – С. 158–174.
14. Saleem, L. M. N. Trans-cis Isomerization of schiff's bases (N-benzylideneanilines) on addition of lanthanide shift reagents / L. M. N. Saleem // *Org. Magn. Reson.* – 1982. – Vol. 19, N 4. – P. 176–180. https://doi.org/10.1002/mrc.1270190403
15. Гельман, Н. Э. Методы количественного органического элементного микроанализа / Н. Э. Гельман, Е. А. Терентьева, Т. М. Шанина. – М.: Химия, 1987. – 296 с.
16. Акишина, Е. А. Синтез функционально замещенных сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот / Е. А. Акишина, Д. В. Казак, Е. А. Дикусар // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2020. – Т. 56, № 3. – С. 301–310. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-301-310

References

1. Altaf A. A., Shahzad A., Gul Z., Rasool N., Badshah A., Lal B., Khan E. J. A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives. *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 1, no. 1, pp. 1–11. doi:10.11648/j.jddmc.20150101.11
2. Kost A. N., Terent'ev P. B., Golovleva L. A. Synthesis of substituted pyridinecarboxylic acids and study of their properties. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1967, vol. 1, no. 5, pp. 3–10 (in Russian).
3. Yamamoto I., Casida J. E. *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor*. Heidenberg, Springer-Verlag, 1999. 300 p. https://doi.org/10.1007/978-4-431-67933-2

4. Clerici F., Gelmi M. L., Pellegrino S., Pocar D. Chemistry of Biologically Active Isothiazoles. *Bioactive Heterocycles III*, 2007, vol. 9, pp. 179–264. https://doi.org/10.1007/7081_2007_081
5. Kletskov A. V., Bumagin N. A., Zubkov F. I., Grudin D. G., Potkin V. I. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes. *Synthesis-Stuttgart*, 2020, vol. 52, no. 2, pp. 159–188. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688>
6. Bumagin N. A. High-turnover aminopyridine-based Pd-catalysts for Suzuki–Miyaura reaction in aqueous media. *Catalysis Communications*, 2016, vol. 79, pp. 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2016.02.016>
7. Potkin V. I., Bumagin N. A., Petkevich S. K., Lyakhov A. S., Rudakov D. A., Livantsov M. V., Golantsov N. 5-(*p*-Tolyl) isoxazol-3-amine-Palladium(II) Complex: Preparation, Structure, and Catalytic Application in the Suzuki–Miyaura Reaction in Water. *Synthesis*, 2012, vol. 44, no. 1, pp. 151–157. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1289618>
8. Kletskov A. V., Potkin V. I., Dikuser E. A., Zolotar R. M. *New Data on Vanillin-Based Isothiazolic Insecticide Synergists*. *Natural Product Communications*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. 105–106. <https://doi.org/10.1177/1934578x1701200130>
9. Kulchitsky V. A., Alexandrova R., Suziedelis K., Paschkevich S. G., Potkin V. I. Perspectives of Fullerenes, Dendrimers, and Heterocyclic Compounds Application in Tumor Treatment. *Recent Patents on Nanomedicine*, 2014, vol. 4, no. 2, pp. 82–89. <https://doi.org/10.2174/1877912305999150212114954>
10. Potkin V. I., Bumagin N. A., Dikuser E. A., Petkevich S. K., Kurman P. V. Functional Derivatives of 4-Formyl-2-methoxyphenylisonicotinate. *Zhurnal organicheskoi khimii = Russian Journal of Organic Chemistry*, 2019, vol. 55, no. 10, pp. 1527–1539 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0514749219100069>
11. Tian G., Guifang Z., Qiumian Y., Jianyuan K., Jinlai O., Zhenxia X., Wen Z., Sha L. In vitro anticancer activity of doxorubicin-loading pectin nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 2016, vol. 6, no. 5, pp. 338–342. doi:10.20936/jpbms/160249
12. Dikuser E. A. Prostye i slozhnye efiry v linkernykh tekhnologiyah. Sovremennye aspekty molekulyarnogo dizajna – ot dushistykh veshchestv do biologicheskii aktivnykh soedinenij [*Ethers and esters in linker technologies. Modern aspects of molecular design - from fragrances to biologically active compounds*]. Saarbrücken, Deutschland, LAP LAMBERT Academic Publishing / Omni Scriptum GmbH & Co. KG, 2014. 582 p.
13. Filts O. A., Poroikov V. V. Molecular engineering with adjusted properties using libraries of structural fragments. *Uspekhi khimii = Russian Chemical Reviews*, 2012, vol. 81, no. 2, pp. 158–174 (in Russian).
14. Saleem L. M. N. Trans-cis Isomerization of Schiff's bases (N-benzylideneanilines) on addition of lanthanide shift reagents. *Organic Magnetic Resonance*, 1982, vol. 19, no. 4, pp. 176–180. <https://doi.org/10.1002/mrc.1270190403>
15. Gel'man N. E., Terent'eva E. A., Shanina T. M. *Methods of quantitative organic elemental microanalysis*. Moscow, Khimiya Publ., 1987. 296 p. (in Russian).
16. Akishina E. A., Kazak D. V., Dikuser E. A. Synthesis of functionally substituted esters of nicotinic and isonicotinic acid. *Vesti Natsyynal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 3, pp. 301–310 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-301-310>

Информация об авторах

Казак Диана Викторовна – инженер-химик. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: masya1067@mail.ru

Дикусар Евгений Анатольевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dikuser@ifoch.bas-net.by

Акишина Екатерина Александровна – аспирант, мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Алексеев Роман Сергеевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова (Ленинские горы, 1/3, 119991, Москва, Российская Федерация). E-mail: azaindle@mail.ru

Бумагин Николай Александрович – д-р хим. наук, профессор, вед. науч. сотрудник. Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова (Ленинские горы, 1/3, 119991, Москва, Российская Федерация). E-mail: bna51@mail.ru

Поткин Владимир Иванович – член-корреспондент, д-р хим. наук, профессор, зав. отделом. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Diana V. Kazak – Chemical Engineer. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: masya1067@mail.ru

Evgenij A. Dikuser – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dikuser@ifoch.bas-net.by

Ekaterina A. Akishina – Postgraduate student, Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Roman S. Alekseev – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Lomonosov Moscow State University, Chemical Department (1/3, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russian Federation). E-mail: azaindle@mail.ru

Nikolay A. Bumagin – D. Sc. (Chemistry), Professor, Leading Researcher. Lomonosov Moscow State University, Chemical Department (1/3, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russian Federation). E-mail: bna51@mail.ru

Vladimir I. Potkin – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by