

УДК 547.825

БАГАТОКОМПОНЕНТНИЙ СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ N-АРИЛ-4-АРИЛ (3-ПІРИДИНИЛ)-6-(3,4-ДИГІДРОКСИБЕНЗОІЛМЕТИЛСУЛЬФАНІЛ)-2-МЕТИЛ-5-ЦИАНОНІКОТИНАМІДІВ, 6-АЛІЛ(КАРБАМОІЛМЕТИЛ)СУЛЬФАНІЛ-2-МЕТИЛ-4-ГЕТАРИЛ-N-(4-ХЛОРОФЕНІЛ)-5-ЦИАНО-1,4-ДИГІДРОНІКОТИНАМІДІВ ТА ЇХ АНТИРАДИКАЛЬНІ І МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ

В.Д.Дяченко, О.О.Гончар*, І.В.Дяченко

Луганський національний університет ім. Тараса Шевченка
91011, м. Луганськ, вул. Оборонна, 2. E-mail: dyachvd@mail.ru

* Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України

Ключові слова: багатоконпонентний синтез; ацетоацетаніліди; ароматичні альдегіди; ціанотіоацетамід; алкілгалогеніди; конденсація Кньюенагеля; реакція Міхаеля; нікотинамід; 1,4-дигідронікотинамід; антирадикальна та мембраностабілізувальна дія

Багатоконпонентною конденсацією ароматичних альдегідів, ціанотіоацетаміду, ацетоацетанілідів, алкілюючих реагентів та морфоліну в етанолі при 20°C вперше синтезовані заміщені 4-арил(3-піридиніл)-N-арил-6-(3,4-дигідроксибензоїлметилсульфаніл)-2-метил-5-ціанонікотинаміди, 6-алілсульфаніл-2-метил-4-(3-піридиніл)-N-(4-хлорофеніл)-5-ціано-1,4-дигідронікотинамід і 6-карбамоїлметилсульфаніл-2-метил-4-(4-піридиніл)-N-(4-хлорофеніл)-5-ціано-1,4-дигідронікотинамід. На першій стадії реакції утворюється алкен Кньюенагеля, який далі за Міхаелем взаємодіє з анілідом ацетоацетової кислоти до відповідного адукту. Останній хемоселективно внутрішньомолекулярно циклізується в заміщений тетрагідропіридинтіолат морфолінію. При подальшому елімінуванні води виникає здатна до ароматизації та алкілювання 3,4-дигідроксифенацилбромідом сіль. Уведення в дану конденсацію алілброміду або α -хлорацетаміду призводить до відповідних похідних 1,4-дигідронікотинаміду. Структуру отриманих сполук доведено методами ІЧ-, ЯМР ^1H - та хроматомас-спектрометрії. Синтезовані речовини протестовані на антирадикальну та мембраностабілізувальну дію, і виявлено їх високу антирадикальну активність у концентрації 10^{-1} - 10^{-3} моль/л порівняно з нікотинамідом.

MULTICOMPONENT SYNTHESIS OF SUBSTITUTED N-ARYL-4-ARYL(3-PYRIDINYL)-5-CYANO)-6-(3,4-DI-HYDROXYBENZOYL METHYLSULPHANYL)-2-METHYLNICOTINAMIDES, 6-ALLYL(CARBAMOYL METHYL)SULPHANYL-N-(4-CHLOROPHENYL)-3-CYANO-4-HETARYL-2-METHYL-1,4-DIHYDRONICOTINAMIDES AND THEIR ANTIRADICAL AND MEMBRANE-STABILIZATIONS PROPERTIES

V.D.Dyachenko, O.A.Gonchar, I.V.Dyachenko

Key words: multicomponent synthesis; acetoacetanilides; aromatic aldehydes; cyanothioacetamide; alkyl halides; Knoevenagel condensation; Michael reaction; nicotinamide; 1,4-dihydronicotinamide; antiradical and membrane-stabilization properties

The multicomponent condensation of aromatic aldehydes, acetoacetanilides, cyanothioacetamide, alkylating agents and morpholine in ethanol at 20°C was first synthesized to formation of substituted 4-aryl-N-aryl(3-pyridinyl)-5-cyano-6-(3,4-dihydroxybenzoylmethylsulphonyl)-2-methylnicotinamides, 6-allylsulphonyl-N-(4-chlorophenyl)-5-cyano-2-methyl-4-(3-pyridinyl)-1,4-dihydronicotinamide and 6-carbamoylmethylsulphonyl-N-(4-chlorophenyl)-5-cyano-2-methyl-4-(4-pyridinyl)-1,4-dihydronicotinamide. In the first step Knoevenagel reaction produces the alkene which is then reacted with a Michael anilide acetoacetate to form the corresponding adduct. Last reaction conditions chemoselectively intramolecularly cyclized to substituted morpholinium tetrahydropyridinthio-late. Elimination of the water the latter leads to the formation of salt, the arises capable aromatization and alkylation of 3,4-dihydroxyphenacylbromide. Introduction this condensation as alkylating reagent allylbromide or α -chloroacetamide ends form the corresponding 1,4-dihydronicotinamide. The structure of the synthesized compounds was proved by IR-, ^1H NMR- and chromatomass-spectrometry. Synthesized substances tested for anti-radical and membrane-stabilizing action. Revealed their high antiradical activity at a concentration of 10^{-1} - 10^{-3} mol/L compared with nicotinamide.

МНОГОКОМПОНЕНТНИЙ СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ N-АРИЛ-4-АРИЛ(3-ПИРИДИНИЛ)-6-(3,4-ДИГИДРОКСИБЕНЗОИЛМЕТИЛСУЛЬФАНИЛ)-2-МЕТИЛ-5-ЦИАНОНИКОТИНАМИДОВ, 6-АЛЛИЛ(КАРБАМОИЛ-МЕТИЛ)СУЛЬФАНИЛ-2-МЕТИЛ-4-ГЕТАРИЛ-N-(4-ХЛОРОФЕНИЛ)-5-ЦИАНО-1,4-ДИГИДРОНИКОТИНАМИДОВ И ИХ АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ И МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА

В.Д.Дяченко, О.А.Гончар, И.В.Дяченко

Ключевые слова: многокомпонентный синтез; ацетоацетанилиды; ароматические альдегиды; цианотиоацетамид; алкилгалогениды; конденсация Кньюенагеля; реакция Михаэля; никотинамид; 1,4-дигидроникотинамид; антирадикальные и мембраностабилизирующие свойства

Многокомпонентной конденсацией ароматических альдегидов, ацетоацетанилидов, цианотиоацетамиды, алкилирующих реагентов и морфолина в этаноле при 20°C впервые синтезированы замещен-

ные 4-арил(3-пиридинил)-N-арил-6-(3,4-дигидроксибензоилметилсульфанил)-2-метил-5-цианоникотинамиды, 6-аллилсульфанил-2-метил-4-(3-пиридинил)-N-(4-хлорфенил)-5-циано-1,4-дигидроникотинамид и 6-карбамоилметилсульфанил-2-метил-4-(4-пиридинил)-N-(4-хлорфенил)-5-циано-1,4-дигидроникотинамид. На первой стадии реакции образуется алкен Кневенагеля, который далее по Михаэлю взаимодействует с анилидом ацетоуксусной кислоты до соответствующего аддукта. Последний в условиях реакции хемоселективно внутримолекулярно циклизуется в замещенный тетрагидропиридинтиолат морфолиния. При дальнейшем элиминировании воды возникает способная к ароматизации и алкилированию 3,4-дигидроксифенацилбромидом соль. Введение в данную конденсацию аллилбромида или α -хлорацетамида приводит к соответствующим производным 1,4-дигидроникотинамида. Структура полученных соединений доказана методами ИК-, ЯМР ^1H - и хромато-масс-спектрометрии. Синтезированные вещества протестированы на антирадикальное и мембраностабилизирующее действие, и выявлена их высокая антирадикальная активность в концентрации 10^{-1} - 10^{-3} моль/л по сравнению с никотинамидом.

Похідні нікотинаміду та його частково гідровані аналоги, відомі як ефективні біологічно активні речовини для лікування хвороби Альцгеймера [1], туберкульозу [2], є антагоністами кальцієвих каналів [3-5], антимікробними препаратами [6] та напівпродуктами для створення ліків проти пухлин [7].

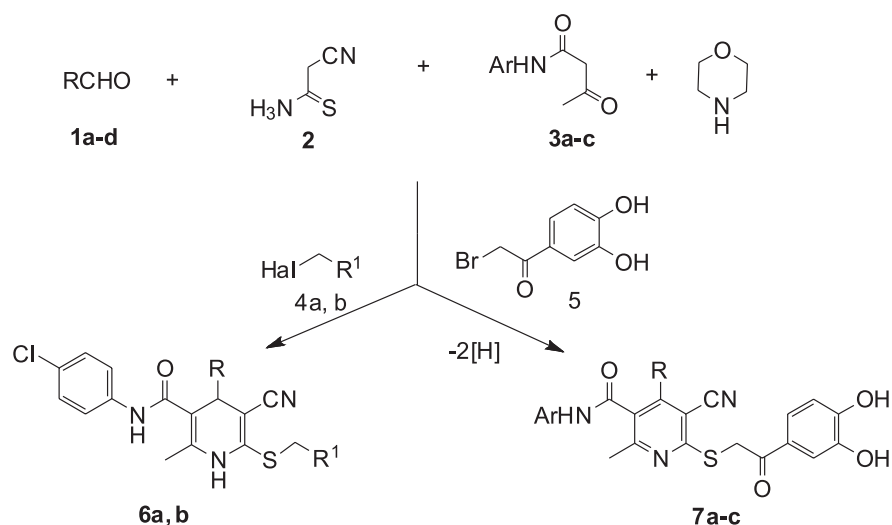
Враховуючи актуальність пошуку нових ліків серед вказаного вище класу органічних сполук і у продовження наших робіт з хімії похідних нікотинаміду [8-11], за мету дослідження ми визначили розробку нового багатокомпонентного синтезу заміщених 6-алкілсульфаніл-N-арил-4-арил(3-піридиніл)-2-метил-5-ціанонікотинамідів, 1,4-дигідронікотинамідів та вивчення їх антирадикальних і мембраностабілізуючих властивостей.

Показано, що при багатокомпонентній конденсації ароматичних альдегідів **1a-d**, ціанотіоацетаміду **2**, ацетоацетанлідів **3a-c**, алкілюючих реагентів **4a, b, 5** та морфоліну в етанолі при 20°C утворюються заміщені 1,4-дигідронікотинаміди **6a, b** та N-арил-4-арил(3-піридиніл)-6-(3,4-дигідроксибензоїлметилсульфаніл)-2-метил-5-ціанонікотинаміди **7a-c** (схема 1).

Ймовірна схема реакції включає утворення алкену Кневенагеля – інтермедіату **8** (схема 2), який

далі за Михаелем взаємодіє з анілідом ацетооцтової кислоти **3**, утворюючи відповідний аддукт **9**. Останній в умовах реакції хемоселективно внутрішньомолекулярно циклізується в заміщений тетрагідропіридинтіолат морфолінію **10**. Елімінування води останнім призводить до утворення солі **11**, алкілювання якої 3,4-дигідроксифенацилбромідом **5** дозволяє синтезувати тіоетери **7a-c**. Введення в конденсацію алкілюючих реагентів алілброміду **4a** або α -хлорацетаміду **4b** закінчується утворенням відповідних похідних 1,4-дигідронікотинаміду **6a, b**. Зазначимо, що при використанні 3,4-дигідроксифенацилброміду **5** в ході реакції відбувається ароматизація дигідропіридинового циклу. Натомість заміна сполуки **5** на алілбромід **4a** або α -хлорацетамід **4b** дозволяє зберегти дигідропіридиновий цикл.

Спектральні характеристики підтверджують будову одержаних сполук **6a, b, 7a-c**. Так, в ІЧ-спектрах спостерігаються характеристичні смуги поглинання валентних коливань супряженої нітрильної групи при 2210 - 2221 см^{-1} та амідного фрагменту при 1660 - 1677 см^{-1} . Характерним для спектрів ЯМР ^1H синтезованих сполук є наявність сигналів протонів ароматичних та аліфатичних замісників у відповідних областях δ (експерим. ча-



- 1: a R=4-ClC₆H₄, b 3-піридиніл, c 4-BuOC₆H₄, d 4-піридиніл. 3: a Ar=2-MeC₆H₄, b Ph, c 4-ClC₆H₄.
 4: a Hal=Br, R¹=CH=CH₂; b Cl, CONH₂. 6: a R=4-піридиніл, R¹=CH=CH₂; b 3-піридиніл, CONH₂.
 7: a R=4-ClC₆H₄, Ar=2-MeC₆H₄; b 3-піридиніл, 2-MeC₆H₄; c 4-BuOC₆H₄, Ph.

Схема 1

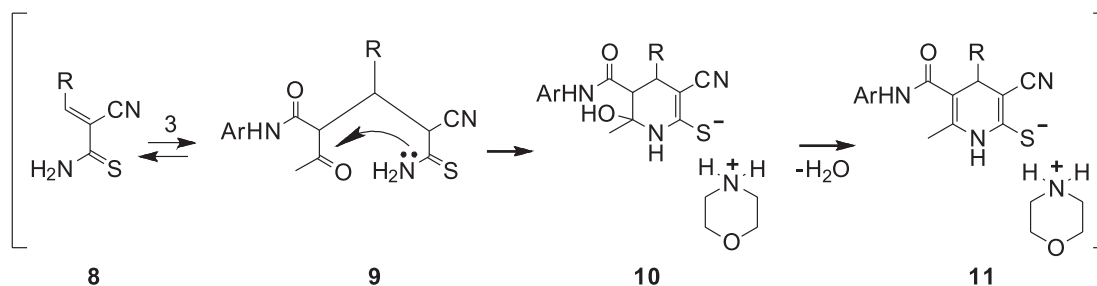


Схема 2

стина) та сигналів протонів 1,4-дигідропіридинового ядра сполук **6a**, **b** – ^4H та N^1H , які спостерігаються у вигляді синглетів при δ 4.80-4.82 та 9.12-9.66 м.ч. відповідно.

Мас-спектри 1,4-дигідронікотинамідів **6a**, **b** містять як піки молекулярних іонів, числове значення яких узгоджується з «азотним правилом», так і піки іонів $[M+2]^+$. Саме останні підтверджують наявність в молекулах синтезованих речовин атомів S та Cl [12].

Оскільки в патогенезі більшості захворювань провідна роль належить активації вільнорадикальних процесів [13] з подальшим порушенням цілісності біологічних структур, важливим виявляється визначення можливих антирадикальних, а також мембраностабілізуючих властивостей похідних нікотинаміду **6a**, **b**, **7a-c**. Результати дослідження антирадикальної ефективності синтезованих сполук узагальнені у таблиці. Відповідно до зазначеної таблиці сполуки **6a**, **b**, **7a-c** проявили достатньо високий рівень антирадикальної активності (95-33%) у концентрації 10^{-1} - 10^{-3} моль/л. Зі зміною концентрації від 10^{-4} до 10^{-6} моль/л антирадикальна дія цих сполук має тенденцію до поступового зниження. Слід зазначити, що цей показник був значно вищий, ніж у сполуки-порівняння нікотинаміду. Відповідно до наведених даних ступінь антирадикальної активності сполук залежить від замісників у дигідропіридиновому циклі.

Дослідження мембраностабілізуючої дії препаратів показало, що найбільший ефект мали речовини **7c** та **6a**, і цей ефект зберігався при концентрації 10^{-3} - 10^{-6} моль/л. Сполука **6b** та **нікотинамід** показали приблизно однакову ефективність щодо процесу інгібування гемолізу еритроцитів. Сполука **7b** мала найнижчі показники. За умов градієнту концентрації 10^{-3} - 10^{-4} моль/л мембраностабілізуюча дія синтезованих сполук зменшується у такому ряду: **7c** > **6a** > **6b** > **нікотинамід** > **7a** > **7b**.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри одержані на приладі «ІКС-40» у вазеліновій олії. Спектри ЯМР ^1H зареєстровані на приладі «Bruker AM-300» (300,13 МГц) у розчинах $\text{DMSO}-d_6$ із ТМС у якості внутрішнього стан-

дарту. Хроматомас-спектри сполук **7a-c** реєстрували на приладі «Agilent 1100» з селективним детектором Agilent LC/MSDSL (зразок вводився в матриці CF_3COOH , іонізація EУ). Мас-спектри сполук **6a**, **b** записані на спектрометрі «Kratos MS-890» (70 eV) із прямим уведенням речовини в іонне джерело. Температури плавлення визначали на

Таблиця

Антирадикальна та мембраностабілізуюча дія сполук **6a**, **b**, **7a-c**

Сполука	C, моль/л	APA, %	Інгібування гемолізу еритроцитів, %
6a	10^{-1}	94,06	34,16
	10^{-2}	76,35	
	10^{-3}	33,10	
	10^{-4}	15,23	
	10^{-5}	7,77	
	10^{-6}	4,06	
6b	10^{-1}	89,22	24,16
	10^{-2}	84,92	
	10^{-3}	43,32	
	10^{-4}	19,52	
	10^{-5}	14,04	
	10^{-6}	13,27	
7a	10^{-1}	95,01	22,01
	10^{-2}	93,07	
	10^{-3}	92,47	
	10^{-4}	37,27	
	10^{-5}	16,07	
	10^{-6}	7,63	
7b	10^{-1}	95,15	6,11
	10^{-2}	93,59	
	10^{-3}	92,61	
	10^{-4}	33,52	
	10^{-5}	9,63	
	10^{-6}	5,39	
7c	10^{-1}	94,64	37,00
	10^{-2}	93,68	
	10^{-3}	93,97	
	10^{-4}	43,41	
	10^{-5}	18,07	
	10^{-6}	13,03	
Нікотинамід	10^{-2}	4,59	19,67
	10^{-3}	2,08	
	10^{-4}	1,17	
	10^{-5}	0,86	
	10^{-6}	0,23	

пристрої Кофлера. Контроль за перебігом реакцій та чистотою одержаних сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках «Silufol UV-254» в системі ацетон-гептан, 3:5, проявники – пари йоду та УФ-опромінення.

Антирадикальну активність (АРА) синтезованих сполук вивчали в модельному експерименті спектрофотометричним методом за реакцією із стабільним радикалом 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразилом (ДФПГ), спиртовий розчин якого має у видимій області максимум поглинання із $\lambda=517$ нм [14]. Суміш 10^{-4} М етанольного розчину ДФПГ та досліджуваних препаратів в концентрації 10^{-1} - 10^{-6} М інкубували при 37°C протягом 20 хв. Диметилформамід використовували як розчинник препаратів. АРА визначали за формулою: $\text{АРА (\%)} = \frac{A_{\text{контроль}} - A_{\text{сполука}}}{A_{\text{контроль}}} \times 100\%$, де $A_{\text{контроль}}$ – адсорбція контрольної проби; $A_{\text{сполука}}$ – адсорбція проби, що містить дослідну сполуку. Мембраностабілізуючу дію препаратів вивчали *in vitro* на моделі осмотичного гемолізу еритроцитів [15]. 10% суспензію еритроцитів готували із гепаринізованої крові щурів шляхом розведення ізотонічним (154 мМ) розчином хлориду натрію на фосфатному буфері (рН 7,0). Суспензію еритроцитів та розчини препаратів у діапазоні концентрацій 10^{-2} - 10^{-6} М інкубували впродовж 10 хв при 37°C . Після цього створювали гіпотонічне середовище шляхом додавання сольового розчину, що містив 53-57 мМ NaCl в фосфатному буфері (рН 7,0). Суміш витримували ще впродовж 10 хв при 37°C з подальшим центрифугуванням (200 г, 10 хв). Вміст гемоглобіну в надосадочній рідині визначали на спектрофотометрі СФ-46 з довжиною хвилі 543 нм. Контролем слугували проби з гіпотонічним розчином, що не містили сполук, інтенсивність гемолізу яких приймали за 100%. Мембраностабілізуючий ефект оцінювали у відсотках інгібування гемолізу. Паралельні проби у контролі та для кожної концентрації досліджуваних сполук повторювали 3 рази.

Математичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [16].

1,4-Дигідронікотинаміди 6a,b та **6-алкілсульфаніл-2-метил-4-арил(піридин-3-іл)-5-ціано-N-арилнікотинаміди 7a-c**. Загальна методика. До розчину 10 ммоль відповідного альдегіду **1a-d** в 25 мл етанолу при 20°C при перемішуванні додають 1,0 г (10 ммоль) ціанотіоацетаміду **2** і 3 краплини морфоліну, перемішують впродовж 15 хв і додають 10 ммоль відповідного ацетоацетаніліду **3a-c** та 0,87 мл (10 ммоль) морфоліну. Реакційну суміш перемішують протягом 5 годин, після чого додають 10 ммоль відповідного алкілгалогеніду **4a, b, 5**, перемішують впродовж 2 годин, залишають на 2 доби і розводять рів-

ним об'ємом води. Осад відфільтровують, промивають водою, етанолом та гексаном.

6-(2-Аміно-2-оксоетилсульфаніл)-2-метил-4-(4-піридиніл)-N-(4-хлорофеніл)-5-ціано-1,4-дигідронікотинамід 6a. Вихід – 3,7 г (84%). Т. пл. – 241 - 243°C (BuOH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3339 (NH), 2210 (C≡N), 1660 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.16 с (3H, Me); 3.16 с (2H, SCH₂); 4.80 с (1H, C⁴H); 7.09-7.22 м (4H, H_{аром.}); 7.48-7.62 м (3H, H_{аром.} та NH₂); 7.93 ш. с (1H, NH₂); 8.45 д (2H, C²H та C⁶H_{піридину}, $J = 1.6$); 9.66 ш. с (1H, NH); 10.35 ш. с (1H, CONH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 441 [M+2] (3), 440 [M+1]⁺ (3), 439 [M]⁺ (8), 438 [M-1]⁺ (4), 422 (19), 348 (6), 286 (11), 240 (16), 227 (10), 222 (962), 208 (11), 191 (12), 163 (12), 155 (19), 153 (57), 140 (16), 129 (30), 128 [*p*-ClC₆H₄NH₂]⁺ (11), 127 [*p*-ClC₆H₄NH]⁺ (100), 126 (13), 125 (29), 100 (12), 99 (17), 91 (17), 90 (28), 75 (18), 65 (18), 64 (15), 63 (29), 62 (13), 61 (17). Знайдено, %: C 57.27; H 3.88; N 16.03. C₂₁H₁₈ClN₅O₂S. Обчислено, %: C 57.34; H 4.12; N 15.92.

6-Алілсульфаніл-2-метил-4-(3-піридиніл)-N-(4-хлорофеніл)-5-ціано-1,4-дигідронікотинамід 6b. Вихід – 3,4 г (81%). Т. пл. – 125 - 127°C (EtOH), при УФ-опроміненні спостерігається флуоресценція. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3325 (NH), 2211 (C≡N), 1664 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.12 с (3H, Me); 3.43-3.82 м (2H, SCH₂); 4.82 с (1H, C⁴H); 5.05 д (1H, =CH₂, $J_{\text{цис}} = 4.7$); 5.13 д (1H, =CH₂, $J_{\text{транс}} = 11.9$); 5.64-5.88 м (1H, CH=); 7.11 д (2H, H_{аром.}, $J = 8.6$); 7.29 т (1H, H_{аром.}, $J = 7.6$); 7.46-7.63 м (3H, H_{аром.}); 8.27-8.45 м (2H, H_{аром.}); 9.12 ш. с (1H, NH); 9.64 ш. с (1H, CONH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 424 [M+2] (4), 423 [M+1]⁺ (4), 422 [M]⁺ (8), 421 [M-1]⁺ (4), 407 [M-Me]⁺ (19), 381 [M-C₃H₅]⁺ (52), 344 (17), 296 [M-*p*-ClC₆H₄NH]⁺ (100), 260 (13), 217 (11), 177 (18), 127 [*p*-ClC₆H₄NH]⁺ (41), 111 (8), 99 (15), 78 (6), 67 (5), 51 (4), 41 [C₃H₅]⁺ (27). Знайдено, %: C 62.31; H 4.45; N 13.14. C₂₂H₁₉ClN₄OS. Обчислено, %: C 62.48; H 4.52; N 13.25.

6-[2-(3,4-Дигідроксифеніл)-2-оксоетилсульфаніл]-2-метил-N-o-толіл-4-(4-хлорофеніл)-5-ціанонікотинамід 7a. Вихід – 4,2 г (78%). Т. пл. – 232 - 233°C (AcOH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3312-3470 (OH, NH), 2221 (C≡N), 1698 (C=O), 1677 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.89 с (3H, Me); 2.48 с (3H, Me); 5.77 с (2H, CH₂); 6.88 д (1H, H_{аром.}, $J = 7.8$); 7.01-7.32 м (4H, H_{аром.}); 7.36 д (1H, H_{аром.}, $J = 6.9$); 7.42 д (2H, H_{аром.}, $J = 8.6$); 7.59 д (2H, H_{аром.}, $J = 8.6$); 7.93 с (1H, H_{аром.}); 9.21 ш. с (1H, OH); 9.68 с (1H, NH); 9.76 ш. с (1H, OH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 545 (100) [M+1]⁺. Знайдено, %: C 63.92; H 3.97; N 7.64. C₂₃H₂₂ClN₃O₄S. Обчислено, %: C 64.03; H 4.08; N 7.72.

6-[2-(3,4-Дигідроксифеніл)-2-оксоетилсульфаніл]-2-метил-4-(3-піридиніл)-N-o-толіл-5-ціанонікотинамід 7b. Вихід – 4,3 г (84%). Т. пл. – 68 - 70°C (EtOH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3328-3485 (OH, NH), 2218 (C≡N), 1703 (C=O), 1675 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.85 с (3H, Me); 2.44 с (3H, Me); 4.82 с

(2H, CH₂); 6.89 д (1H, H_{аром.}, J = 4.1); 6.98 д (1H, H_{аром.}, J = 2.4); 7.01-7.14 м (3H, H_{аром.}); 7.44 с (1H, H_{аром.}); 7.51-7.7.62 м (2H, H_{аром.}); 7.84-9.96 м (1H, H_{аром.}); 8.68 д (2H, H_{аром.}, J = 8.3); 9.20 с (1H, NH); 9.76 ш. с (2H, 2OH). Мас-спектр, m/z (I_{відн.}, %): 511 (100) [M+1]⁺. Знайдено, %: С 65.70; Н 4.28; N 11.12. C₂₈H₂₂N₄O₄S. Обчислено, %: С 65.87; Н 4.34; N 10.97.

4-(4-Бутоксифеніл)-6-[2-(3,4-дигідроксифеніл)-2-оксоетилсульфаніл]-2-метил-N-феніл-5-ціанонікотинамід 7с. Вихід – 4,3 г (76%). Т. пл. – 217-218°C (AcOH). ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3317-3462 (OH, NH), 2219 (C≡N), 1702 (C=O), 1673 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.99 т (3H, Me, J = 7.1); 1.38-1.54 м (2H, CH₂); 1.65 м (2H, CH₂); 2.41 с (3H, Me); 3.98 т (2H, OCH₂, J = 6.4); 4.75 с (2H, SCH₂); 6.88 д (1H, H_{аром.}, J = 8.1); 6.97 д (2H, H_{аром.}, J = 8.5); 7.02 т (1H, H_{аром.}, J = 7.3); 7.23 т (2H, H_{аром.}, J = 8.1); 7.33-7.41 м (4H, H_{аром.}); 7.45 с (1H, H_{аром.}); 7.51 д (1H, H_{аром.}); 9.11 ш. с (1H, OH); 9.68 ш. с (1H, OH); 10.13 с (1H, NH). Мас-спектр, m/z (I_{відн.}, %): 568 (100) [M+1]⁺. Знайдено, %: С 67.63; Н 5.12; N 7.31. C₃₂H₂₉N₃O₅S. Обчислено, %: С 67.71; Н 5.15; N 7.40.

Література

1. Nakujo A., Tokumasu M., Kito M., Takahara A., Ono Y., Takeda T., Kajigaga Y., Koganei H. *Appl. 1191022 EPO*, 27.03.2007.
2. Fassihia A., Azadpoura Z., Delbaria N., Saghaiea L., Memarianc H. R., Sabeta R., Alborzie A., Mirid R., Pourabbas B., Mardanehe J., Mousavid P., Moenifardf B., Sadeghi-aliabadia H. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, Vol. 44, pp.3253-3258. doi:10.1016/j.ejmech.2009.03.027.
3. Chang Ch.-Ch., Cao S., Kang S., Kai L., Tian X., Pandey P., Dunne S. F., Luan Ch.-H., Surmeier J., Silvermani R. B. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, Vol. 46, pp.4441-4447. doi:10.1016/j.bmc.2010.03.038.
4. Zhang B., He W., Shi X., Huana M., Huang Q., Zhou S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, Vol. 20, pp.805-808. doi:10.1016/j.bmcl.2009.12.104.
5. Yamamoto T., Ohno S., Niwa S., Tokumasu M., Hagihara M., Koganei H., Fujita S., Takeda T., Saitou Yu., Iwayama S., Takahara A., Iwata S., Shoji M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, Vol. 21, pp.3317-3319. doi:10.1016/j.bmcl.2011.04.007.
6. Sirisha K., Bikshapathi D., Achaiah G., Reddy V. M. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, Vol. 46, pp.1564-1571. doi:10.1016/j.ejmech.2011.02.003.
7. Burke P. J., Khox R. J. *Appl. 2365338 UK*, 20.02.2002.
8. Dyachenko V. D., Tkachov R. P. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2003, Vol. 39, pp.1174-1179. doi: 10.1023/B:RUJO.0000010189.83376.ca
9. Dyachenko V. D., Krivokolisko S. G., Litvinov V. P. *Zhurnal Organicheskoi Khimii – Russian Journal of Organic Chemistry*, 1998, Vol. 34, pp.927-932.
10. Dyachenko V. D., Tkachov R. P., Chernega A. N. *Chem. of Heterocyclic Compounds*, 2005, pp.589-596.
11. Yakunin Y. U., Dyachenko V. D., Litvinov V. P. *Chem. of Heterocyclic Compounds*, 2001, pp.831-835.
12. Pretsch E., Bullmann P., Affolter C. *Structure determination of organic compounds*. Springer, 2009, 433 p.
13. Zborovsky Yu. L., Orysyk V. V., Vas'kevich R. I., Staninets V. I., Shimanskaya T. V., Dobrovolsky F. V., Sagach V. F. *Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi Khimii – Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 2008, Vol. 6, No.4(24), pp.71-76.
14. Pochinok T. V., Tarahovskiy M. L., Portnyagina V. A. *Khim.-farmats. zhurn. – Chem.-pharm. Journal*, 1985, Vol. 19, No.5, pp.565-569.
15. Idelson L. I. *Opredelenie osmoticheskoy rezistentnosti eritrocitov (Determination of osmotic resistance of erythrocytes) In book: Spravochnik po funkcionalnoy diagnostike (Handbook of functional diagnostics) pod red. I. A. Kassirskogo. – Moscow, Medicina, 1970, 401 p.*
16. Lakin G. V. *Biometriya (Biometrics) Moscow, Visshaya shkola, 1990, 351 p.*

Надійшла до редакції 23.12.2014 р.

Висновки

1. Розроблено новий варіант синтезу заміщених 6-(3,4-дигідроксибензоїлметилсульфаніл)-2-метил-N-арил-4-арил(піридин-3-іл)-5-ціанонікотинамідів, 6-алілсульфаніл-2-метил-4-(піридин-3-іл)-N-(4-хлорофеніл)-3-ціано-1,4-дигідронікотинамідів і 6-карбаомілметилсульфаніл-2-метил-4-(піридин-4-іл)-N-(4-хлорофеніл)-3-ціано-1,4-дигідронікотинамідів, що базується на багатокомпонентній конденсації ароматичних альдегідів, ціанотіоацетамідів, ацетоацетанлідів, алкілюючих реагентів та морфоліну.

2. Синтезовані сполуки показали виражену антирадикальну та мембраностабілізуючу активність, яка залежить від концентрації досліджуваних речовин. Найбільша антирадикальна дія була виявлена при концентрації 10⁻¹-10⁻³ моль/л, а найбільша стабілізація мембран еритроцитів відбувалася при концентрації сполук 10⁻³-10⁻⁴ моль/л. Зменшення концентрації призводить до поступового зниження вказаних вище ефектів.