

Синтез 7-(3-діалкіламіно-2-гідроксипропокси)- 3-арилоксихромонів

А. О. Приходько, С. П. Кобзев¹, С. М. Ярмолук*

*Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна*

¹*Інститут фізико-органічної хімії та вуглекімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України
вул. Р. Люксембург, 70, Донецьк, 83114, Україна*

Резюме. Реакцією алкілування 3-арилокси-7-гідроксихромонів епіхлоргідрином були одержані 7-епоксипохідні, подальша взаємодія яких із вторинними амінами вела до утворення похідних 3-діалкіламіно-2-гідроксипропану.

Ключові слова: 3-арилоксихромон, оксиранілметокси-, 3-діалкіламіно-2-гідроксипропан.

Вступ. Хромони — сполуки з ядром бензо- γ -пірону — широко відомі як інгібітори протеїнази [1]. До них, зокрема, належать фізетин та апігенін — інгібітори СК2-кінази (IC_{50} 0,35 і 0,8 μ M відповідно), 2-(4-морфолініл)-8-феніл-4Н-1-бензопіран-4-он — інгібітор РІЗк-кінази (IC_{50} 1,4 μ M) і кверцитин — інгібітор кінази РІЗк (IC_{50} 3,8 μ M) та СК2 (IC_{50} 0,55 μ M) [2—5]. Структури цих сполук подано на рис. 1.

Використовуючи біологічний скринінг та методи віртуального докінгу серед комбінаторної бібліотеки 3-арилоксихромонів, яка налічувала 2000 сполук, нами було знайдено дві речовини, що гальмували активність СК2-кінази з IC_{50} 18,8 μ M (рис. 2, А) та 22,4 μ M (рис. 2, В) відповідно [6].

Однією з проблем, яка виникла при біологічному тестуванні похідних 3-арилоксихромонів, стала їхня низька розчинність у воді. Отже, метою даного дослідження був пошук шляхів підвищення розчинності у вод-

них розчинах інгібіторів СК2-кіназ на основі 3-арилокси-7-гідроксихромонів. У зв'язку з цим було синтезовано модифіковані за 7-им положенням хромонового циклу 7-(3-діалкіламіно-2-гідроксипропокси)-3-арилоксихромони.

У роботах [7—9] синтезовані 2-фенілхромони, 2,3-дифенілхромони та 2-феніл-3-бензохромони показали себе як β -адреноблокатори, що мали тископонижувальну дію. Подібні перетворення були також описані для ряду 2,3-диметилхромонів та 2-феніл-3-метилхромонів з такою ж біологічною дією [10, 11]. Аналіз літературних джерел показав, що 7-(3-діалкіламіно-2-гідроксипропокси)-3-арилоксихромони не були отримані. Ми одержали їх реакцією алкілування 7-гідроксихромонів з епіхлоргідрином із подальшою взаємодією з вторинними амінами.

Результати й обговорення. Синтез 7-(3-діалкіламіно-2-гідроксипропокси)-3-арилоксихромонів подано на схемі. Вихідні 2,4-дигідрокси- α -арилоксиацетофенони синтезовано з резорцину та відповідних арилоксиацетонітрилів в умовах реакції Губена-Геша за загальною методикою, описаною у роботі [12]. Як видно зі схеми, подальша взаємодія 2,4-

*Corresponding author.

Tel.: +38044-5222389; fax: +38044-5222458

E-mail address:

sergiy@yarmoluk.org.ua

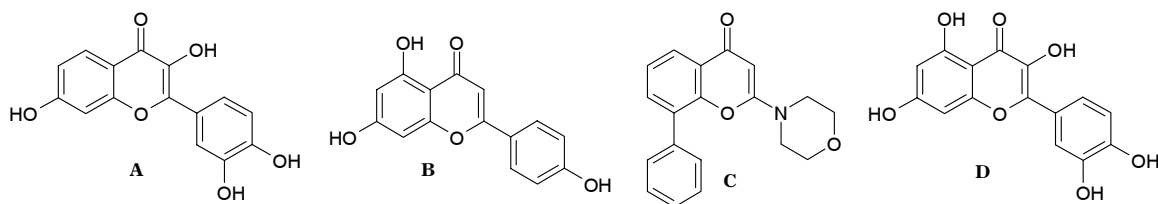


Рис. 1. Структури фізетину (А), апігеніну (В), 2-(4-морфолініл)-8-феніл-4Н-1-бензопіран-4-ону (С) та кверцетину (D).

дигідрокси- α -арилоксиацетофенонів із реагентом Вільсмаєра в диметилформаміді в присутності етерату трифтористого бору проходила з утворенням 3-арилокси-7-гідроксихромонів (4-6). Взаємодією 2,4-дигідрокси- α -арилоксиацетофенонів із трифтороцтовим ангідридом у піридині були одержані 2-трифторметил-3-арилокси-7-гідроксихромони (7).

3-(3',5'-диметилфенокси)-7-гідрокси-, 3-(3',5'-диметил-4'-хлорофенокси)-7-гідрокси- та 2-трифторометил-3-(3'-метилфенокси)-7-гідроксихромони (4, 5, 7) були одержані вперше, 3-(3'-метилфенокси)-7-гідроксихромон (6) — за методикою, поданою у [13]. Як водовіднімаючий реагент у реакції Вільсмаєра використовувався хлорокис фосфору (схема).

Алкилування 7-гідроксихромонів проводили у 8—10-му надлишках епіхлоргідрину в присутності каталізатора тетраетилбензиламонію гідрохлориду при остаточному тиску 80—100 мм рт. ст., поступово додаючи 44 %-ий водний розчин гідроксиду натрію протягом 3—4 год. Ця методика була розроблена спеціально для алкилування 7-гідроксихромонів, оскільки при алкилуванні в умовах, описаних у роботах [7—10], відбувалося значне розкриття хромонного циклу, що унеможливило подальшу очистку продуктів. Одержані епоксидні похідні вводили в реакцію з вторинними амінами, унаслідок чого відбувалося розкриття епоксидного циклу з утворенням відповідних 7-(3-діалкіламіно-2-гідроксипропокси)-3-арилок-

сихромонів. Подальше очищення цих хромонів шляхом перекристалізації з ізопропанолу з додаванням соляної кислоти давало змогу отримувати відповідні хлоргідриди.

Отже, нами вперше було розроблено методику алкилування 3-арилокси-7-гідроксихромонів епіхлоргідрином із подальшою взаємодією одержаних сполук із вторинними амінами.

Експериментальна частина. Хід реакцій та чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках «Merck» (Німеччина) у системі розчинників хлороформ : метанол (9:1). Для синтезу використовували реагенти фірм «Fluka» та «Aldrich», а також розчинники фірми «Сінбіас» (Україна) із вмістом основної речовини 97—99 %.

Загальна методика синтезу 3-арилокси-7-гідроксихромонів (4-6). 3-арилокси-7-гідроксихромони 4-6 синтезовано в умовах реакції Вільсмаєра за загальною методикою, поданою у роботі [14]. Виходи сполук у середньому становили 80—90 %.

Методика синтезу 2-трифлуорометил-3-(3-метилфенокси)-7-гідроксихромон-4-он (7). Синтез проводився за методикою [15]. Вихід сполуки — 92 %.

Загальна методика синтезу 3-арилокси-7-оксиранілетоксихромонів (8-11). До розчину 0,1 моль відповідного похідного 7-гідрокси-3-арилоксихромону (4-7) у 0,8—1 моль епіхлоргідрину додавали каталізатор (хлорид тетраетилбензиламонію). Протягом 2—3 год при температурі 50—60 °С (водяна баня) та остаточному тиску 80—100 мм рт. ст. через краплинну воронку поступово додавали 0,13 моль 40 %-го водного розчину NaOH. Після чого упродовж 30—50 хв. у насадці Александра відділяли воду. Потім при температурі 55 °С через фільтрувальний папір розчин фільтрували від NaCl, що випав, і випаровували на роторному випарнику при температурі 90—95 °С

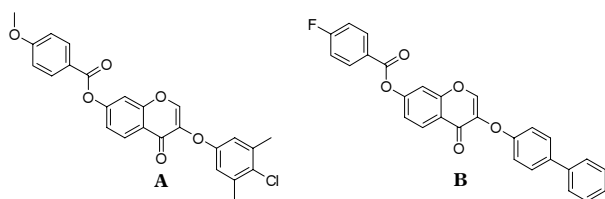
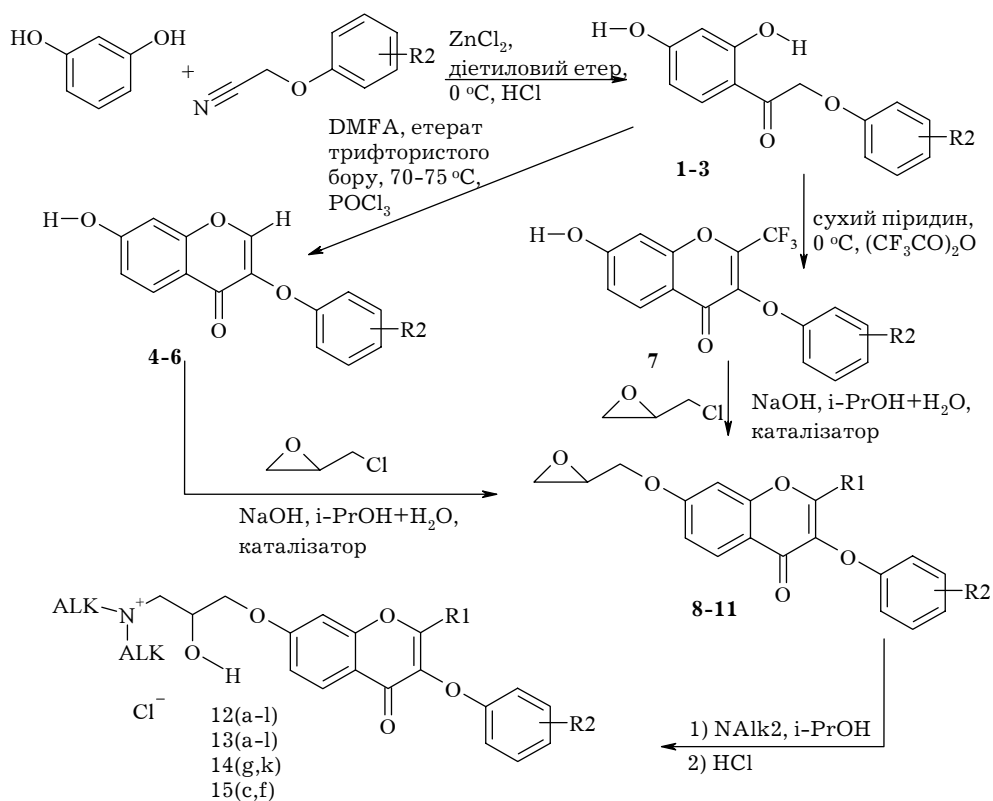


Рис. 2. Структури інгібіторів СК2-кінази, знайдених серед 3-арилоксихромонів.



1,4,8,12: R1=H, R2=3',5'-диметил
3,6,10,14: R1=H, R2=3'-метил

2,5,9,13: R1=H, R2=3',5'-диметил-4'-хлор
3,7,11,15: R1=CF₃, R2=3'-метил

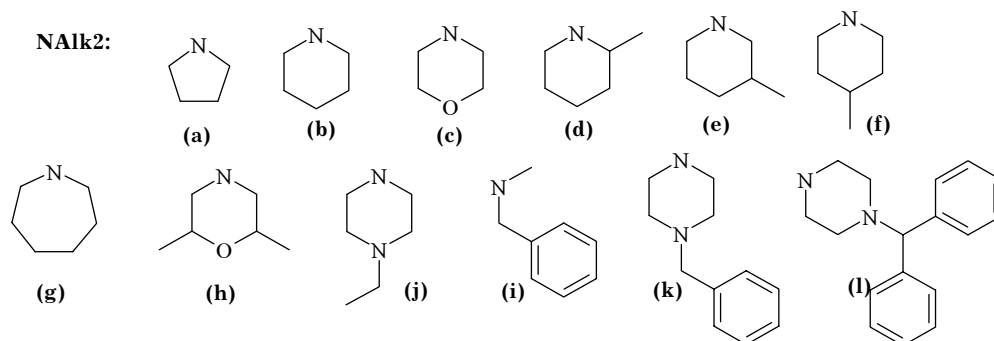


Схема. Синтез 7-(3-діалкіламіно-2-гідроксипропокси)-3-арилоксихромонів.

та тиску 25—30 мм рт. ст. Одержаний продукт перекристалізували з ізопропанолу і сушили у вакуум-ексикаторі. Вихід сполук становив 65—75 %.

Загальна методика синтезу 3-арилокси-7-(3-діалкіламіно-2-гідроксипропокси)хромонів (12–15). Протягом 2—3 год. при температурі 50—60 °С розчин 0,005 моль відповідного похідного 7-оксиранілметокси-3-арилоксихромону (8–11) та 0,0055 моль відповідного вторинного аміну в 15 мл i-PrOH витримували до завершення реакції, хід якої контролювали методом ТШХ. До гарячого розчину додавали 5—10 мл гарячої во-

ди. Після охолодження осад, що випав, фільтрували, а потім перекристалізували з i-PrOH із HCl. Вихід сполук становив 48—95 %. Фізико-хімічні характеристики наведено в таблиці.

Дані спектрів ПМР сполук 12a-l, 13a-l, 14g,k та 15c,f (300 Мгц, DMSO-d₆ δ, м.ч., J, Гц)

3-(3',5'-Диметилфенокси)-7-(2-гідрокси-3-піролідил-1-іл-пропокси)-хромен-4-ону гідрохлорид (12a): 1,97 (4H, с., CH₂-3''', CH₂-4'''), 2,22 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 3,15 (2H, с., CH₂-2'''), 3,32 (2H, м., CH₂-3''), 3,61 (2H, с., CH₂-5'''), 4,18

Фізико-хімічні характеристики сполук 12a-l, 13a-l, 14g,k та 15c,f

№ сполуки	Брутто формула	R1	R2	M, г/моль	Вихід, %	T пл., °C	logP, розр.
12a	C ₂₄ H ₂₈ ClNO ₅	H	3',5'-диметил-	445,9	62 %	182	3,74
12b	C ₂₅ H ₃₀ ClNO ₅	H	3',5'-диметил-	460,0	78 %	198	4,23
12c	C ₂₄ H ₂₈ ClNO ₆	H	3',5'-диметил-	461,9	83 %	196	2,48
12d	C ₂₆ H ₃₂ ClNO ₅	H	3',5'-диметил-	474,0	64 %	166	4,65
12f	C ₂₆ H ₃₂ ClNO ₅	H	3',5'-диметил-	474,0	76 %	182	4,65
12g	C ₂₆ H ₃₂ ClNO ₅	H	3',5'-диметил-	474,0	81 %	159	4,72
12h	C ₂₆ H ₃₂ ClNO ₆	H	3',5'-диметил-	490,0	58 %	184	3,32
12i	C ₂₈ H ₃₀ ClNO ₅	H	3',5'-диметил-	496,0	48 %	171	4,57
12k	C ₃₁ H ₃₅ ClN ₂ O ₅	H	3',5'-диметил-	551,1	91 %	196	4,16
12l	C ₃₇ H ₃₉ ClN ₂ O ₅	H	3',5'-диметил-	627,2	86 %	211	5,79
13a	C ₂₄ H ₂₇ Cl ₂ NO ₅	H	3',5'-диметил-4'-хлоро-	480,4	74 %	214	4,38
13b	C ₂₅ H ₂₉ Cl ₂ NO ₅	H	3',5'-диметил-4'-хлоро-	494,4	89 %	227	4,87
13d	C ₂₆ H ₃₁ Cl ₂ NO ₅	H	3',5'-диметил-4'-хлоро-	508,4	93 %	179	5,29
13e	C ₂₆ H ₃₁ Cl ₂ NO ₅	H	3',5'-диметил-4'-хлоро-	508,4	62 %	195	5,29
13f	C ₂₆ H ₃₁ Cl ₂ NO ₅	H	3',5'-диметил-4'-хлоро-	508,4	64 %	132	5,29
13g	C ₂₆ H ₃₁ Cl ₂ NO ₅	H	3',5'-диметил-4'-хлоро-	508,4	88 %	205	5,36
13h	C ₂₆ H ₃₁ Cl ₂ NO ₆	H	3',5'-диметил-4'-хлоро-	524,4	79 %	203	3,96
13i	C ₂₈ H ₂₉ Cl ₂ NO ₅	H	3',5'-диметил-4'-хлоро-	530,5	87 %	201	5,22
13j	C ₂₆ H ₃₁ ClN ₂ O ₅	H	3',5'-диметил-4'- хлоро-	487,0	56 %	137	3,59
13l	C ₃₇ H ₃₈ Cl ₂ N ₂ O ₅	H	3',5'-диметил-4'-хлоро-	661,6	95 %	218	6,44
14g*	C ₂₅ H ₃₀ ClNO ₅	H	3'-метил-	460,0	68 %	116	4,17
14k	C ₃₀ H ₃₃ ClN ₂ O ₅	H	3'-метил-	537,1	93 %	205	3,61
15c	C ₂₄ H ₂₅ ClF ₃ NO ₆	CF ₃	3'-метил-	515,9	67 %	180	2,90
15f	C ₂₆ H ₂₉ ClF ₃ NO ₅	CF ₃	3'-метил-	528,0	52 %	189	5,06

Примітка. * — нумерацію сполуки подано на рис. 3.

(2H, д., CH₂-1'''), 4,46 (1H, с., H-2''), 6,06 (1H, д., J=5, OH-2''), 6,61 (2H, с., H-2',6'), 6,68 (1H, с., H-4'), 7,15 (1H, д.д., J=2,4, J=8,9, H=6), 7,29 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,99 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,62 (1H, с., H=2), 10,34 (1H, с., HCl).

3-(3',5'-Диметилфенокси)-7-(2-гідрокси-3-піперидил-1-іл-пропокси)-хромен-4-ону гідрохлорид (12b): 1,81 (6H, м., CH₂-3''',4''',5'''), 2,22 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 2,98 (2H, м., CH₂-2'''), 3,18 (2H, м., CH₂-3''), 3,52 (2H, м., CH₂-6'''), 4,18 (2H, д., CH₂-1''), 4,46 (1H, с., H-2''), 6,05 (1H,

д., J=5, OH-2''), 6,61 (2H, с., H-2',6'), 6,68 (1H, с., H-4'), 7,14 (1H, д.д., J=2,4, J=8,9, H=6), 7,28 (1H, д., J=2,4, H=8), 8,00 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,62 (1H, с., H=2), 9,99 (1H, с., HCl), 10,3 (1H, с., HCl).

3-(3',5'-Диметилфенокси)-7-(2-гідрокси-3-морфолін-4-іл-пропокси)-хромен-4-ону гідрохлорид (12c): 2,25 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 3,35 (6H, м., CH₂-3''',5''', CH₂-3''), 3,95 (4H, м., CH₂-2''',6'''), 4,21 (2H, д., CH₂-1''), 4,49 (1H, с., H-2''), 6,09 (1H, у.с., OH-2''), 6,64 (2H, с., H-2',6'), 6,71 (1H, с., H-4'), 7,19 (1H, д.д., J=2,4, J=8,9, H=6), 7,32 (1H, д., J=2,4, H=8), 8,03 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,66 (1H, с., H=2), 10,6 (1H, с., HCl).

3-(3',5'-Диметилфенокси)-7-[2-гідрокси-3-(2-метилпіперидил-1-іл)-пропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (12d): 1,1 (10H, м., CH₂-3''',4''',5''', H-2''', CH₃-2'''), 2,25 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 3,2 (4H, м., CH₂-3'', CH₂-6''), 4,21 (2H, д., CH₂-1''), 4,49 (1H, с., H-2''), 6,09 (1H, д., J=5, OH-2''), 6,64 (2H, с., H-2',6'), 6,71 (1H, с., H-4'), 7,19

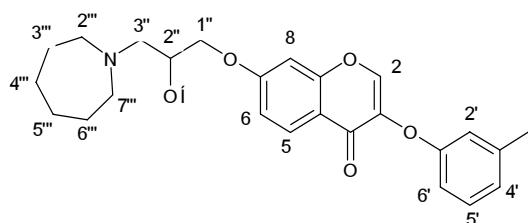


Рис. 3. Нумерація сполуки 14g.

(1H, д.д., J=2,4, J=8,89, H=6), 7,31 (1H, д., J=2,4, H=8), 8,02 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,64 (1H, с., H=2), 9,9 (1H, м., HCl).

3-(3',5'-Диметилфенокси)-7-[2-гідрокси-3-(4-метилпіперидил-1-іл)-пропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (12f): 0,94 (3H, д., CH₃-4'''), 1,6 (5H, м., CH₂-3''',5''', H-4'''), 2,22 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 3,3 (6H, м., CH₂-2''',6''',3''), 4,17 (2H, д., CH₂-1''), 4,50 (1H, с., H-2''), 6,03 (1H, у.с., OH-2''), 6,61 (2H, с., H-2',6'), 6,68 (1H, с., H-4'), 7,14 (1H, д.д., J=2,4, J=8,89, H=6), 7,28 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,99 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,62 (1H, с., H=2), 9,98 (1H, с., HCl).

3-(3',5'-Диметилфенокси)-7-(3-азепан-1-іл-2-гідроксипропокси)-хромен-4-ону гідрохлорид (12g): 1,64 (4H, м., CH₂-4''',5'''), 1,85 (4H, м., CH₂-3''',6'''), 2,22 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 3,3 (6H, м., CH₂-2''',7''',3''), 4,17 (2H, д., CH₂-1''), 4,45 (1H, с., H-2''), 6,12 (1H, у.с., OH-2''), 6,61 (2H, с., H-2',6'), 6,68 (1H, с., H-4'), 7,16 (1H, д.д., J=2,4, J=8,89, H=6), 7,28 (1H, д., J=2,4, H=8), 8,00 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,62 (1H, с., H=2), 10,09 (1H, с., HCl).

3-(3',5'-Диметилфенокси)-7-[3-(2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-гідроксипропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (12h): 1,16 (6H, д., CH₃-3''',5'''), 2,22 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 2,74 (2H, м., H-3''',5'''), 3,3 (2H, м., CH₂-2'''), 3,53 (2H, м., CH₂-6'''), 4,02 (2H, м., CH₂-3''), 4,18 (2H, д., CH₂-1''), 4,51 (1H, с., H-2''), 6,03 (1H, у.с., OH-2''), 6,61 (2H, с., H-2',6'), 6,68 (1H, с., H-4'), 7,15 (1H, д.д., J=2,4, J=8,89, H=6), 7,27 (1H, д., J=2,4, H=8), 8,00 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,61 (1H, с., H=2), 10,8 (1H, с., HCl).

3-(3',5'-Диметилфенокси)-7-[3-(бензилметиламіно)-2-гідроксипропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (12i): 2,22 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 2,80 (3H, с., N-CH₃), 3,3 (2H, м., CH₂-3''), 4,15 (2H, с., CH₂-1''), 4,45 (3H, м., H-2'', CH₂Ph), 6,13 (1H, у.с., OH-2''), 6,61 (2H, с., H-2',6'), 6,68 (1H, с., H-4'), 7,10 (1H, д.д., J=2,4, J=8,9, H=6), 7,24 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,48 (3H, с., Ph), 7,63 (2H, с., Ph), 7,99 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,62 (1H, с., H=2), 10,5 (1H, у.с., HCl).

3-(3',5'-Диметилфенокси)-7-[3-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-гідроксипропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (12k): 2,22 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 3,35 (12H, м., CH₂-2''',3''',5''',6''',3''', CH₂Ph), 4,16 (2H, м., CH₂-1''), 4,40 (1H, у.с., H-2''), 6,61 (2H, с., H-2',6'), 6,69 (1H, с., H-4'), 7,14

(1H, д.д., J=2,4, J=8,9, H=6), 7,26 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,41 (3H, с., Ph), 7,55 (2H, с., Ph), 7,99 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,62 (1H, с., H=2'), 11,4 (1H, у.с., HCl).

3-(3',5'-Диметилфенокси)-7-[3-(4-дифенілметилпіперазин-1-іл)-2-гідроксипропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (12l): 2,22 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 3,5 (11H, м., CH₂-2''',3''',5''',6''',3'', CH-4'''), 4,16 (2H, д., CH₂-1''), 4,46 (1H, с., H-2''), 6,61 (2H, с., H-2',6'), 6,68 (1H, с., H-4'), 7,14 (1H, д.д., J=2,4, J=8,9, H=6), 7,3 (11H, м., H=8, (C₆H₅)₂), 7,99 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,62 (1H, с., H=2), 10,8 (1H, у.с., HCl).

3-(4'-Хлоро-3',5'-диметилфенокси)-7-(2-гідрокси-3-піролідил-1-іл)-пропокси)-хромен-4-ону гідрохлорид (13a): 1,97 (4H, с., CH₂-3''',4'''), 2,28 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 3,11 (2H, с., CH₂-2'''), 3,38 (2H, м., CH₂-3''), 3,60 (2H, с., CH₂-5'''), 4,18 (2H, д., CH₂-1''), 4,36 (1H, с., H-2''), 6,06 (1H, д., J=5, OH-2''), 6,88 (2H, с., H-2',6'), 7,12 (1H, д.д., J=2,4, J=8,9, H=6), 7,29 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,99 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,67 (1H, с., H=2), 10,34 (1H, с., HCl).

3-(4'-Хлоро-3',5'-диметилфенокси)-7-(2-гідрокси-3-піперидил-1-іл)-пропокси)-хромен-4-ону гідрохлорид (13b): 1,7 (6H, м., CH₂-3''',4''',5'''), 2,27 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 2,96 (2H, м., CH₂-2'''), 3,16 (2H, м., CH₂-3''), 3,52 (2H, м., CH₂-6'''), 4,16 (2H, д., CH₂-1''), 4,34 (1H, с., H-2''), 6,03 (1H, д., J=5, OH-2''), 6,88 (2H, с., H-2',6'), 7,14 (1H, д.д., J=2,4, J=8,9, H=6), 7,28 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,99 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,66 (1H, с., H=2), 9,98 (1H, с., HCl).

3-(4'-Хлоро-3',5'-диметилфенокси)-7-[3-(2-метилпіперидил-1-іл)-2-гідроксипропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (13d): 1,2-1,9 (10H, м., CH₂-3''',4''',5''', H-2''', CH₃-2'''), 2,28 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 3,1 (4H, м., CH₂-3'', CH₂-6'''), 4,21 (2H, д., CH₂-1''), 4,43 (1H, с., H-2''), 6,11 (1H, м., OH-2''), 6,88 (2H, с., H-2',6'), 7,16 (1H, д.д., J=2,4, J=8,89, H=6), 7,28 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,99 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,66 (1H, с., H=2), 10,0 (1H, м., HCl).

3-(4'-Хлоро-3',5'-диметилфенокси)-7-[2-гідрокси-3-(3-метилпіперидил-1-іл)-пропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (13e): 0,9 (4H, м., H-3''', CH₃-3'''), 1,9 (4H, м., CH₂-4''',5'''), 2,28 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 3 (6H, м., CH₂-2''',6''',3''), 4,18 (2H, д., CH₂-1''), 4,49 (1H, с., H-2''), 6,04 (1H, д., J=5, OH-2''), 6,88 (2H, с., H-2',6'), 7,15 (1H, д.д.,

J=2,4, J=8,89, H=6), 7,29 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,99 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,67 (1H, с., H=2), 10,1 (1H, м., HCl).

3-(4'-Хлоро-3',5'-диметилфенокси)-7-[2-гідрокси-3-(4-метилпіперидил-1-іл)-пропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (13f): 0,9 (3H, д., CH₃-4'''), 1,4 (5H, м., CH₂-3''',5''', H-4'''), 2,01 (2H, м., CH₂-3''), 2,28 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 2,4-2,8 (4H, м., CH₂-2''',6'''), 4,05 (2H, м., CH₂-1''), 4,18 (1H, д., H-2''), 6,87 (2H, с., H-2',6'), 7,12 (1H, д.д., J=2,4, J=8,89, H=6), 7,24 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,95 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,64 (1H, с., H=2).

3-(4'-Хлоро-3',5'-диметилфенокси)-7-(3-азепан-1-іл-2-гідроксипропокси)-хромен-4-ону гідрохлорид (13g): 1,64 (4H, м., CH₂-4''',5'''), 1,85 (4H, м., CH₂-3''',6'''), 2,28 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 3,3 (6H, м., CH₂-2''',7''',3''), 4,17 (2H, д., CH₂-1''), 4,42 (1H, с., H-2''), 6,88 (2H, с., H-2',6'), 7,16 (1H, д.д., J=2,4, J=8,89, H=6), 7,30 (1H, д., J=2,4, H=8), 8,00 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,67 (1H, с., H=2).

3-(4'-Хлоро-3',5'-диметилфенокси)-7-[3-(2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-гідроксипропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (13h): 1,16 (6H, д., CH₃-3''',5'''), 2,28 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 2,75 (2H, м., H-3''',5'''), 3,3 (2H, м., CH₂-2'''), 3,53 (2H, м., CH₂-6'''), 4,03 (2H, м., CH₂-3''), 4,19 (2H, д., CH₂-1''), 4,54 (1H, с., H-2''), 6,04 (1H, у.с., OH-2''), 6,88 (2H, с., H-2',6'), 7,15 (1H, д.д., J=2,4, J=8,89, H=6), 7,29 (1H, д., J=2,4, H=8), 8,00 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,67 (1H, с., H=2), 10,9 (1H, с., HCl).

3-(4'-Хлоро-3',5'-диметилфенокси)-7-[3-(бензилметиламіно)-2-гідроксипропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (13i): 2,28 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 2,80 (3H, с., N-CH₃), 3,2 (2H, м., CH₂-3'''), 4,14 (2H, с., CH₂-1''), 4,43 (3H, м., H-2'', CH₂Ph), 6,12 (1H, у.с., OH-2''), 6,88 (2H, с., H-2',6'), 7,10 (1H, д.д., J=2,4, J=8,9, H=6), 7,26 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,48 (3H, с., Ph), 7,63 (2H, с., Ph), 7,98 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,67 (1H, с., H=2), 10,3 (1H, у.с., HCl).

3-(4'-Хлоро-3',5'-диметилфенокси)-7-[3-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-гідроксипропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (13j): 1,23 (3H, с., CH₃-4'''), 2,28 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 3 (12H, м., N-CH₂-4'', CH₂-2''',3''',5''',6''',3'''), 4,15 (3H, м., CH₂-1'', H-2''), 6,88 (2H, с., H-2',6'), 7,11 (1H, д.д., J=2,4, J=8,9, H=6), 7,26 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,98 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,65 (1H, с., H=2), 10,4

(1H, у.с., HCl).

3-(4'-Хлоро-3',5'-диметилфенокси)-7-[3-(4-дифенілметилпіперазин-1-іл)-2-гідрокси-пропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (13l): 2,28 (6H, с., CH₃-3', CH₃-5'), 2,4, 2,82, 3,22, 3,53 (10H, м., CH₂-2''',3''',5''',6''',3''), 4,17 (2H, д., CH₂-1''), 4,45 (2H, м., H-2'', CH-4'''), 6,03 (1H, у.с., OH-2''), 6,88 (2H, с., H-2',6'), 7,3 (12H, м., H=6,8, (C₆H₅)₂), 7,99 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,66 (1H, с., H=2), 10,26 (1H, у.с., HCl).

3-(3-Метилфенокси)-7-(3-азепан-1-іл-2-гідроксипропокси)-хромен-4-ону гідрохлорид (14g): 1,7 (8H, м., CH₂-3''',4''',5''',6'''), 2,27 (3H, с., CH₃-3'), 3,3 (6H, м., CH₂-2''',7''',3''), 4,18 (2H, д., CH₂-1''), 4,43 (1H, с., H-2''), 6,05 (1H, у.с., OH-2''), 7 (5H, м., H=6,2',3',4',6'), 7,28 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,99 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,65 (1H, с., H=2), 10,11 (1H, с., HCl).

3-(3-Метилфенокси)-7-[3-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-гідроксипропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (14k): 2,27 (3H, с., CH₃-3'), 3,5 (10H, м., CH₂-2''',3''',5''',6''',3''), 4,18 (2H, м., CH₂-1''), 4,4 (3H, м., H-2'', CH₂Ph), 6,81, 7,15 (5H, м., 6, 2', 3',4',6'), 7,28 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,47 (3H, с., Ph), 7,65 (2H, с., Ph), 7,99 (1H, д., J=8,9, H=5), 8,65 (1H, с., H=2), 11,5 (1H, с., HCl).

2-Трифлуорометил-3-(3-метилфенокси)-7-(2-гідрокси-3-морфолін-4-іл-пропокси)-хромен-4-ону гідрохлорид (15c): 2,26 (3H, с., CH₃-3'), 3,3 (6H, м., CH₂-2''',6''',3'''), 3,83 (4H, у.с., CH₂-3''',5'''), 4,19 (2H, д., CH₂-1''), 4,44 (1H, с., H-2''), 6,04 (1H, у.с., OH-2''), 6,87, 7,17 (5H, м., H=6,2',3',4',6'), 7,40 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,96 (1H, д., J=8,9, H=5), 10,65 (1H, с., HCl).

2-Трифлуорометил-3-(3-метилфенокси)-7-[2-гідрокси-3-(4-метилпіперидил-1-іл)-пропокси]-хромен-4-ону гідрохлорид (15f): 0,94 (3H, д., CH₃-4'''), 1,5 (5H, м., CH₂-3''',5''', H-4'''), 2,27 (3H, с., CH₃-3'), 3-3,6 (6H, м., CH₂-2''',6''',3''), 4,21 (2H, д., CH₂-1''), 4,47 (1H, с., H-2''), 6,04 (1H, у.с., OH-2''), 6,89, 7,20 (5H, м., H=6,2',3',4',6'), 7,41 (1H, д., J=2,4, H=8), 7,98 (1H, д., J=8,9, H=5), 9,97 (1H, с., HCl).

Автори статті висловлюють щире подяку компанії «Хіммед.иа» (Україна) за люб'язно надані для досліджень реактиви виробників «Merck», «Sigma», «Fluka» та «Aldrich».

Synthesis of 7-(3-dialkylamino-2-hydroxypropoxy)-3-aryloxichromones

A. O. Prykhodko, S. P. Kobzev¹, S. M. YarmolukInstitute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150 Zabolotny Str., Kyiv, 03143, Ukraine¹L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry, NAS of Ukraine
70 R. Luxemburg str., Donetsk, 83114, Ukraine**Abstract.** By reaction of alkylation 3-aryloxichromones with epichlorohydrin were obtained 7-epoxyderivatives, which reacted with secondary amines to give the derivatives of 3-dialkylamino-2-hydroxypropane.**Key words:** 3-aryloxichromone, oxiranylmethoxy, 3-dialkylamino-2-hydroxypropane.

Перелік літератури

1. Приходько А.О., Дубініна Г.Г., Головач С.М., Ярмолюк С.М. Інгібітори протеїнкінази СК2 // Ukr. Bioorg. Acta. — 2004. — Т. 1, №№ 1—2. — С. 39—48.
2. Ravi R., Bedi A. Sensitization of tumor cells to Apo2 ligand/TRAIL-induced apoptosis by inhibition of casein kinase II // Cancer Res. — 2002. — Vol. 62. — P. 4180—4185.
3. Sarno S., Moro S., Meggio F., Zagotto G., Dal Ben D., Ghisellini P., Battistuta R., Zanotti G., Pinna L. Toward the rational design of protein kinase casein kinase-2 inhibitors (In Process Citation) // Pharmacol Ther. — 2002. — Vol. 93, No 2—3. — P. 159.
4. Davis S. P., Reddy H., Caivano M., Cohen P. Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors // Biochem J. — 2000. — Vol. 351. — P. 95—105.
5. Edward H. Walker, Michael E. Pacold, Olga Perisic, Len Stephens, Philip T. Hawkins, Matthias P. Wymann and Roger L. Williams structural determinants of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine // Molecular Cell. — 2000. — Vol. 6. — P. 909—919.
6. Prykhod'ko A.O., Yakovenko O.Ya., Golub A.G., Bdzhola V.G., Yarmoluk S.M. Evaluation of 4H-4-chromenone derivatives as inhibitors of protein kinase CK2 // Біополімери і клітина. — 2005. — Т. 21, № 3. — С. 287—292.
12. Архипов В.В., Смирнов М.Н., Хиля В.П. Химия модифицированных флавоноидов. 19. Синтез фенок- сильных аналогов изофлавонона // Химия гетероциклических соединений. — 1997. — № 5. — С. 598—603.
10. Da Re P., Valenti P., Borraccini A., Primofiore G.P. Adrenergic blocking agents of the chromone and xanthone groups // J. Med. Chem. — 1972. — Vol. 15. — P. 198—199.
11. Da Re P., Primofiore G.P., Bertelli A. β -Adrenergic blocking agents of the chromone and xanthone groups. 11. Propranolol type derivatives // J. Med. Chem. — 1987. — Vol. 15. — P. 868—870.
7. Wu E.S.C., Cole T.E., Davidson T.A., Blosser J.C., Borrelli A.R., Kinsolving C.R., Milgate T.E., Parker R.B. Flavones. 1. Synthesis and antihypertensive activity of (3-phenylflavonoxy)propanolamines without beta-adrenoceptor antagonism // J. Med. Chem. — 1987. — Vol. 30, No 5. — P. 788—792.
8. Wu E.S.C., Cole T.E., Davidson T.A., Dailey M.A., Doring K.G., Fedorchuk M., Loch J.T., Thomas T.L., Blosser J.C., et al. Flavones. 2. Synthesis and structure-activity relationship of flavodilol and its analogs. A novel class of antihypertensive agents with catecholamine depleting properties // J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 32, No 1. — P. 183—192.
9. Wu E.S.C., Loch J.T., Toder B.H., Borrelli A.R., Gawlak D., Radov L.A., Gensmantel N.P. Flavones. 3. Synthesis, biological activities, and conformational analysis of isoflavone derivatives and related compounds // J. Med. Chem. — 1992. — Vol. 35, No 19. — P. 3519—3525.
13. Vasil'ev S.A., Boyarchuk V.L., Luk'yanchikov M.S., Khilya V.P. Development of structure-activity trends in series of 3-phenoxychromone derivatives // Khim. Farm. Zh. — 1991. — Vol. 25, No 11. — P. 50—55.
14. Архипов В.В., Смирнов М.Н., Хиля В.П. Химия модифицированных флавоноидов. 19. Синтез фенок- сильных аналогов изофлавонона // ХГС. — 1997. — № 5. — С. 598—603.
15. Vasil'ev S.A., Luk'yanchikov M.S., Molchanov G.I., Turubarov V.D., Khilya V.P. Synthesis and biological properties of 3-phenoxychromones and 3-phenoxy-4-hydroxy-7-methoxycoumarin // Khim. Farm. Zh. — 1991. — Vol. 25, No 7. — P. 34—39.