

А. Григорьева*, А. Йиргенсонс, И. Домрачева, Э. Яценко,
И. Шестакова, В. Андрианов, И. Калвиньш

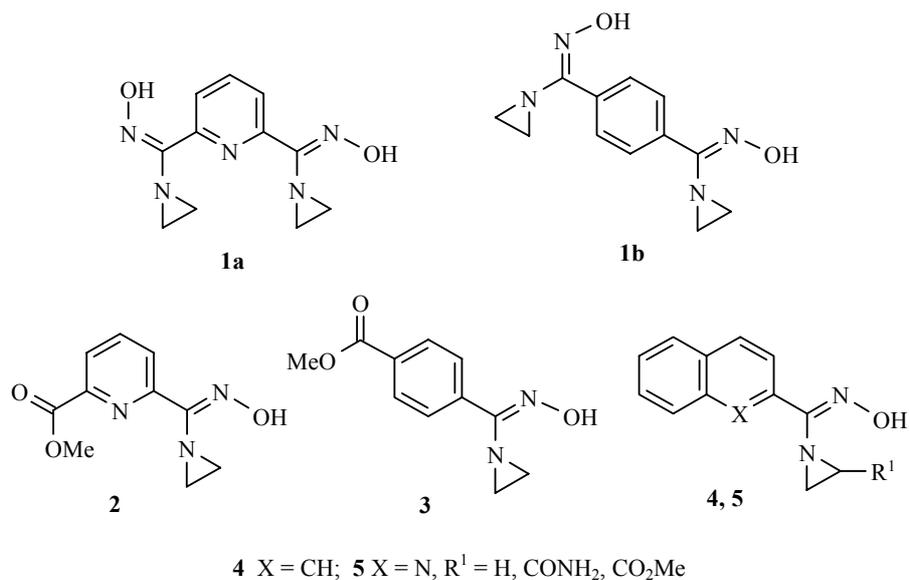
СИНТЕЗ НОВЫХ [1-АЗИРИДИНИЛ(ГИДРОКСИМИНО)МЕТИЛ]-
АРЕНОВ И ИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

В качестве потенциальных противораковых агентов разработан синтез новых соединений, в структуру которых входит группа азиридинсодержащего амидоксима. Приведены результаты исследования цитотоксической активности всех целевых соединений на различных клеточных линиях, определены значения IC_{50} и LD_{50} *in vitro*. В качестве наиболее перспективных противораковых агентов можно считать метиловый эфир 4-[1-азиридинил(гидроксимино)метил]бензойной кислоты, 1-азиридинил(2-нафтил)метаноноксим и 1-азиридинил(2-хинолил)метаноноксим.

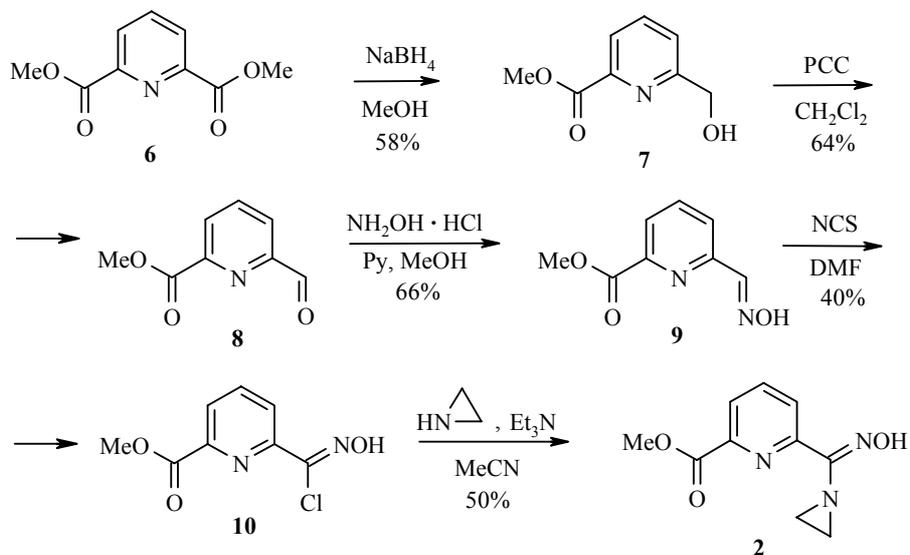
Ключевые слова: азиридин, амидоксимы, оксимидоилхлориды, оксимы, цитотоксическая активность.

Создание эффективных противораковых препаратов является сложной проблемой современной фармацевтической химии [1]. Сложность в лечении рака заключается, прежде всего, в образовании резистенции зараженных клеток к новым препаратам, а также в необходимости выявления веществ, способных избирательно подавлять репродукцию раковых (зараженных) клеток, не затрагивая при этом процессов жизнедеятельности клеток организма-хозяина [2, 3].

Нами разработан синтез и получен класс новых цитотоксических агентов, содержащих две функциональные группы амидоксима [4, 5]. Интерес к производным азиридинсодержащих амидоксимов обусловлен прежде всего их высокой цитотоксической и противораковой активностью. Одни из самых активных представителей нового класса соединений – соединения **1a,b**. Однако недостатком данных соединений является ограниченная возможность модификации базовой структуры, что препятствует улучшению фармакокинетических свойств новых соединений. В связи с этим была продолжена работа по поиску новых цитотоксически активных соединений. В качестве целевых соединений мы выбрали структурные аналоги соединений **1a,b**, которые содержат одну функциональную группу азиридинсодержащего амидоксима и имеют структурную формулу **2–5** (табл. 1).



Синтез соединения **2** проводили в несколько этапов, используя в качестве исходного продукта диметилловый эфир пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты **6**.



PCC – хлорохромат пиридиния, NCS – N-хлорсукцинимид

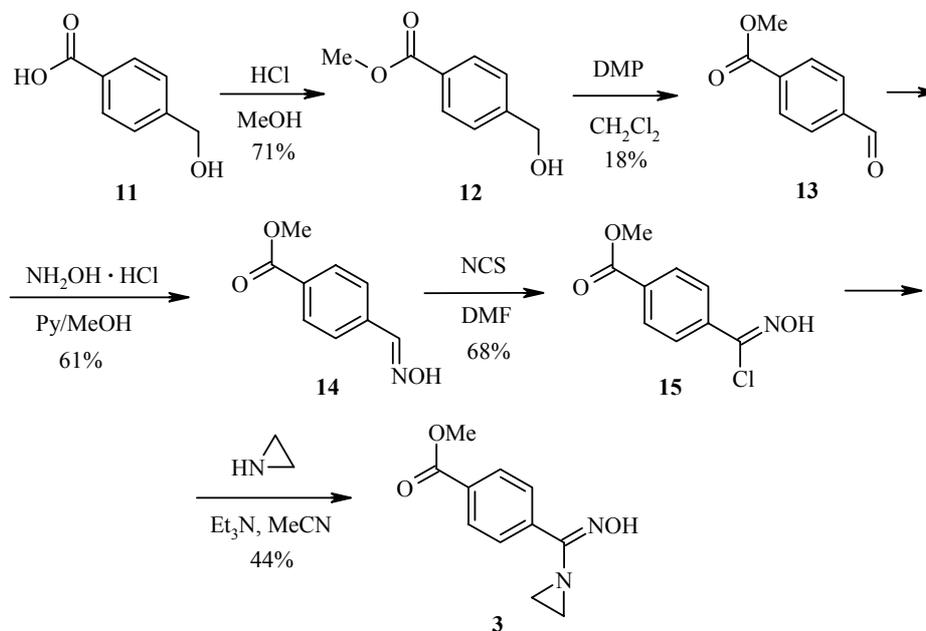
Селективное восстановление одной из эфирных групп пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты **6** боргидридом натрия (эфирный раствор, 3 экв.) в большом количестве метанола являлось оптимальным методом для получения соединения **7** [6]. Для получения альдегида **8** из соединения **7** в качестве окислителя использовался хлорохромат пиридиния.

Характеристики соединений 2–5

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ · H ₂ O	<u>50.68</u>	<u>5.48</u>	<u>17.08</u>	92–96	50
		50.21	5.48	17.56		
3	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>59.85</u>	<u>5.49</u>	<u>12.39</u>	147–151	44
		59.99	5.49	12.72		
4	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O · 0.25H ₂ O	<u>72.39</u>	<u>5.69</u>	<u>12.83</u>	141–142	14
		72.04	5.81	12.92		
5a	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O · 0.2H ₂ O	<u>66.34</u>	<u>5.11</u>	<u>19.19</u>	110–112	17
		66.47	5.30	19.38		
5b	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃	<u>62.53</u>	<u>4.98</u>	<u>15.01</u>	59–62	36
		61.99	4.83	15.49		
5c	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂ · 0.2H ₂ O	<u>58.64</u>	<u>4.66</u>	<u>20.51</u>	157–159	25
		58.86	4.94	21.12		

Соответствующий оксим **9** выделен с умеренным выходом при использовании пиридина в качестве основания. Гидроксимидоилхлорид **10** получали в ДМФА воздействием N-хлорсукцинимид на метиловый эфир 6-(гидроксиминометил)пиридин-2-карбоновой кислоты (**9**). Реакцию осуществляли при небольшом повышении температуры до 40 °С. В реакции гидроксимидоилхлорида **10** с азиридином образовался конечный продукт – метиловый эфир 6-[1-азиридинил(гидроксимино)метил]пиридин-2-карбоновой кислоты (**2**). При этом реакция сопровождалась образованием побочных продуктов в связи с нестабильностью азиридинового цикла.

Гидролиз метилового эфира был неудачным – в условиях протекания данной реакции происходила полная дегградация цикла азиридина.

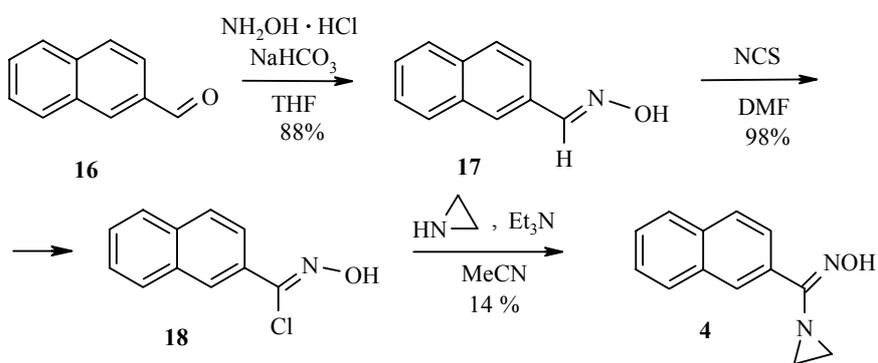


DMP – реагент Десса–Мартина

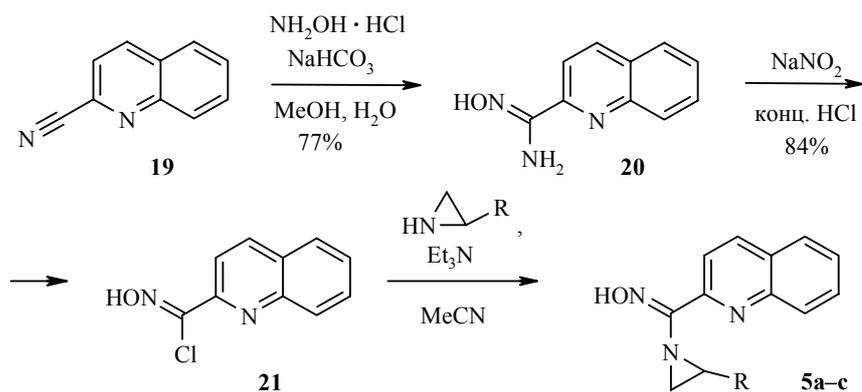
В качестве исходного соединения для синтеза **3** использовали коммерчески доступную 4-гидроксиметилбензойную кислоту (**11**). Первоначально эстерифицировали карбоксильную группу [7] и затем полученный продукт **12** окисляли реагентом Десса–Мартина. Дальнейший синтез соединения **3** протекал по предложенной нами методике, описанной выше для соединения **2**.

Гидролиз эфирной группы соединения **3** (превращение в натриевую соль) аналогично предыдущему опыту осуществить не удалось.

Для получения соединения **4** нафталинкарбальдегид **16** подвергали воздействию гидросиламина в присутствии NaHCO_3 в растворе ТГФ. Затем осуществляли превращение в гидросимидаилхлорид **18** с последующим взаимодействием с азиридином, что привело к получению целевого соединения **4**.



Целевые соединения **5a–c** синтезировали по отличной от описанной выше методике. В результате взаимодействия хинолинкарбонитрила **19** с гидросиламином в присутствии NaHCO_3 в растворе ацетонитрила при комнатной температуре получили N-гидроксихинолин-2-карбоксамидин (**20**) с выходом 77% [8].



5 a R = H, **b** R = C(O)NH₂, **c** R = CO₂Me

Дальнейшую реакцию diazотирования проводили в достаточно жестких кислых условиях: в конц. HCl при воздействии нитрита натрия на амидоксим **20**. Полученный в результате реакции гидроксимидоилхлорид **21** удалось выделить в индивидуальном состоянии. Продукт промывали от избытка соляной кислоты большим количеством холодной воды. Соединение **21** является исходным для получения целевых соединений **5a–c** в реакции с азиридином, амидом и метиловым эфиром азиридин-карбоновой кислоты соответственно.

Цитотоксический эффект (IC_{50}) целевых соединений **2–4**, **5a–c** тестировали на монослойных клеточных линиях, полученных из ATCC коллекции (табл. 2, 3).

Использовались клеточные линии: 3T3 – эмбриональные фибробласты мыши; HT-1080 – фибросаркома соединительной ткани человека, MG-22A – гепатома мыши, MDA-MB-453s (MDA) – аденокарцинома груди человека, эстроген негативная, CCRF S-180II (CCL-8) – саркома мыши, монослойная, MCF-7 – аденокарцинома человека, эстроген позитивная, Caco-2 – аденокарцинома кишечника человека, H9C2 – кардиомиоциты крысы, HepG2 – карцинома гепатоцитов человека, MIA-PaCa-2 – карцинома поджелудочной железы человека, Saran-2 – аденокарцинома поджелудочной железы человека, PANC-1 – карцинома поджелудочной железы человека, HPAF-II – карцинома поджелудочной железы человека. Для исследования цитотоксического эффекта IC_{50} были использованы два вида тестов: МТТ и CV.

Данные тестов CV и МТТ зависят от уровня деградации мембранной структуры и/или степени подавления окислительно-восстановительной системы клетки. Для определения LD_{50} , не прибегая к экспериментам *in vivo*, использовали *in vitro* тест на клеточной линии 3T3 и уравнение для расчета значения LD_{50} . Окрашивание проводили нейтральным красным, как описано в методике Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods и National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods.

Соединения **4** и **5a** практически сравнимы по своей эффективности с **1a** и **1b** (для соединения **4** на линии Saran-2 эффект слабее, что может быть связано с особенностями метаболизма опухоли). Соединение **3** менее эффективно, но и менее токсично, его IC_{50} вполне соответствует коммерчески значимым препаратам. Соединение **2** – малоэффективно, соединения **5b** и **5c** – не активны. Соединения **3**, **4**, **5a** можно считать перспективными.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H записывали на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворители $DMCO-d_6$ (соединения **2**, **3**, **5a–c**, **7–10**, **14–16**, **18**, **20**, **21**) и $CDCl_3$ (соединения **12** и **13**), внутренний стандарт ТМС. Ход реакции и чистоту продукта контролировали с помощью ТСХ на пластинах Kieselgel 60 F_{254} (Merck) в системе растворителей этилацетат–гексан в различных соотношениях, которые проявляли УФ лампой с фильтром 254. Для колоночной хроматографии использовали

Таблица 2

Цитотоксическая активность* целевых соединений 2-5 и соединений 1a,b на различных культурах клеток

Соединение	IC ₅₀ , мкг/мл	LD ₅₀ , мг/кг	IC ₅₀ , мкг/мл															
			HT-1080			MG22A			MDA			MCF-7			H9C2			Caco-2
	CV	МТТ	CV	МТТ	CV	МТТ	CV	МТТ	CV	МТТ	CV	МТТ	CV	МТТ	CV	МТТ	CV	МТТ
1a	23	371	0.6	0.2	1	0.8	2	1	3	3	1	0.7	1	3	5	0.7	5	5
1b	50	517	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	1	3	1	1
2	258	1101	41	28	34	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	418	1233	30	20	22	17	8	9	9	11	10	10	10	10	10	10	10	12
4	79	581	3	2	3	2	5	6	2	2	2	2	2	2	4	2	4	3
5a	30	384	2	1	2	2	2	2	8	8	2	2	2	8	2	2	2	5
5b**	268	1139	>100	>100	>100	>100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5c**	993	1948	>100	>100	>100	>100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* IC₅₀ – концентрация соединения, при которой гибнет 50% клеток; LD₅₀ – концентрация соединения, при которой гибнет 50% животных (в данном случае LD₅₀ является расчетной величиной из экспериментов, проведенных на клетках); МТТ – бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия (показывает активность энзимов в живых клетках); краситель CV – кристаллический фиолетовый (окрашивает мембраны живых клеток).

** Неэффективные соединения, далее не тестировались.

Таблица 3

Цитотоксическая активность целевых соединений 2-5 и соединений 1a,b на различных культурах клеток

Соединение	IC ₅₀ , мкг/мл																		
	MIA- PaCa-2			Sarap-2			PANC-1			HPAF-II			HerG2			CCL8			
	CV	MTT	IC ₅₀	CV	MTT	IC ₅₀	CV	MTT	IC ₅₀	CV	MTT	IC ₅₀	CV	MTT	IC ₅₀	CV	MTT	IC ₅₀	
1a	2	0.8	6	6	4	0.7	0.5	2	2	1.6	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1b	2	2	2	1	2	1	1	3	4	1	3	4	1	1	1	1	1	1	1
2	42	37	88	68	33	>100	81	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	8	8	12	8	14	11	9	7	10	10	7	10	10	10	10	10	10	10	10
4	2	2	14	12	3	2	3	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2
5a	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

силикагель Kieselgel (35–70 и 60–200 мкм). Температуры плавления определяли на приборе Optimelt и не подвергали коррекции.

Метилловый эфир 6-гидроксиметилпиридин-2-карбоновой кислоты (7). Растворяют 1.95 г (10 ммоль) диметилового эфира пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты (6) в 100 мл метилового спирта, добавляют 1.13 г (30 ммоль) боргидрида натрия и перемешивают 1 ч 30 мин при комнатной температуре до полной конверсии исходного вещества (контроль по ТСХ). По окончании реакции фильтрат упаривают. Полученную смесь обрабатывают 100 мл охлажденной воды и экстрагируют хлороформом (3 × 50 мл). Экстракт промывают водой. Получают 0.97 г (57%) бесцветного кристаллического продукта. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.86 (3H, с, OCH_3); 4.61 (2H, д, $J = 6$, CH_2OH); 5.56 (1H, т, $J = 6$, CH_2OH); 7.71 (1H, д, $J = 7.4$, 5-СН пиридин); 7.93–8.04 (2H, м, 3,4-СН пиридин).

Метилловый эфир 6-формилпиридин-2-карбоновой кислоты (8). Растворяют 1 г (6 ммоль) соединения 7 в 70 мл CH_2Cl_2 , прибавляют 1.94 г (8.98 ммоль) хлорохромата пиридиния и перемешивают 4 ч при комнатной температуре (контроль по ТСХ). Смесь фильтруют через целит, фильтрат упаривают и повторно фильтруют через силикагель. Остаток после упаривания очищают колоночной хроматографией, элюируя системой петролейный эфир–этилацетат, 1:1. Выход соединения 0.63 г (64%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.94 (3H, с, OCH_3); 8.16 (1H, д, д, $J = 1.4$ и $J = 6.2$, 3-СН пиридин); 8.25 (1H, т, $J = 8$, 4-СН пиридин); 8.33 (1H, д, д, $J = 1.4$, $J = 6.0$, 5-СН пиридин); 10.02 (1H, с, CHO).

Метилловый эфир 6-(гидроксиминиметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (9). В сухом виде смешивают 250 мг (1.5 ммоль) соединения 8 и 118 мг (1.7 ммоль) гидрогенхлорида гидросиламина, прибавляют смесь пиридин–метанол, 1:1, и кипятят на масляной бане до полной реакции (контроль по ТСХ). Смесь упаривают, остаток суспендируют в дихлорметане, промывают водным раствором NaHCO_3 (10 мл насыщенного NaHCO_3 + 40 мл H_2O). Отделяют органический слой, сушат Na_2SO_4 , упаривают. Выход продукта 0.236 г (66%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.88 (3H, с, OCH_3); 8.02 (3H, с, пиридин); 8.13 (1H, с, CHNOH); 11.87 (1H, с, CHNOH).

Получение соединений 10, 15, 18 (общая методика). К раствору 1 ммоль исходного оксима в 5 мл ДМФА добавляют 1.20 ммоль N-хлорсукцинимид. Перемешивают 2 ч при комнатной температуре, затем выдерживают 1 ч при 40 °С (для соединения 18 температуру повышают до 80 °С). Смесь охлаждают и вливают 50 мл воды со льдом. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают и тщательно промывают холодной водой.

Соединение 10. Выход 55%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.91 (3H, с, OCH_3); 8.08–8.12 (3H, м, пиридин).

Соединение 15. Выход 68%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.87 (3H, с, OCH_3); 7.99 (4H, д, д, $J = 8.8$, $J = 1.3$, C_6H_5).

Соединение 18. Выход 98%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.60 (2H, м, C_{10}H_7); 8.06 (5H, м, C_{10}H_7); 8.35 (1H, с, 1-СН C_{10}H_7); 12.53 (1H, с, NOH).

Метилловый эфир 4-гидроксиметилбензойной кислоты (12). Растворяют 1.09 г (6.57 ммоль) 4-гидроксиметилбензойной кислоты (11) в 30 мл метанола, подкисляют 3 мл HCl и кипятят в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь нейтрализуют триэтиламино (ТЭА) до рН 7 и упаривают. Полученный остаток растворяют в 20 мл CH_2Cl_2 , промывают 5% водным раствором NaHCO_3 (2 × 20 мл). Органический слой отделяют, сушат Na_2SO_4 , упаривают. Выход 782 мг (72%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.11 (1H, уш. с, OH); 3.85 (3H, с, OCH_3); 4.67 (2H, с, CH_2); 7.37 (2H, д, $J = 8$, 2,6-СН Ph); 7.95 (2H, д, $J = 8$, 3,5-СН Ph).

Метилловый эфир формилбензойной кислоты (13). К раствору 0.264 г (1.6 ммоль) соединения 12 в 10 мл CH_2Cl_2 прибавляют реагент Десса–Мартина

и перемешивают при комнатной температуре 12 ч. В реакционную смесь вливают эфир и промывают насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяют. Водный слой повторно промывают эфиром. Органические экстракты объединяют, промывают насыщенным раствором NaCl , сушат Na_2SO_4 . После упаривания продукт очищают хроматографированием на колонке, элюируя смесью этилацетат–петролейный эфир, 1:4. Выход 49 мг (18%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.96 (3H, с, OCH_3); 7.96 (2H, д, $J = 8$, 2,6-СН Ph); 8.18 (2H, д, $J = 8$, 3,5-СН Ph); 10.09 (1H, с, COH).

Метилловый эфир 4-(гидроксиминометил)бензойной кислоты (14) получают по описанной выше методике для соединения **9**. Выход 61%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.85 (3H, с, OCH_3); 7.73 (2H, д, $J = 8.8$, 2,6-СН Ph); 7.97 (2H, д, $J = 8.2$, 3,5-СН Ph); 8.22 (1H, с, CHNOH); 11.87 (1H, с, NOH).

Оксим 2-нафталинкарбальдегида (17). К раствору 312 мг (2 ммоль) соединения **16** в 7 мл ТГФ добавляют 3 мл водного раствора NaHCO_3 . Через 10 мин к реакционной смеси прибавляют 278 мг (4 ммоль) гидрохлорида гидроксил-амина. Реакционную смесь выдерживают 12 ч при комнатной температуре, проводят экстракцию, элюируют этилацетатом, сушат безводным Na_2SO_4 и упаривают. Из полученной смеси с помощью колоночной хроматографии выделяют соединение **16** (элюент петролейный эфир–этилацетат, 1:2). Выход 88%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.57 (2H, м, C_{10}H_7); 7.82 (1H, д, $J = 8.8$, 1-СН C_{10}H_7); 7.91 (3H, м, C_{10}H_7); 8.00 (1H, с, CHNOH); 11.34 (1H, с, NOH).

N-Гидроксихиолин-2-карбоксамидин (20). Растворяют 139 мг (2 ммоль) гидрогенхлорида гидроксил-амина в 15 мл метанола, охлаждают в ледяной бане и прибавляют водный раствор NaHCO_3 (168 мг, 2 ммоль/5 мл воды), перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворяют 308 мг (2 ммоль) хиолин-2-карбонитрила (**19**) в 15 мл метилового спирта и прибавляют ранее приготовленный раствор гидроксил-амина. Реакционную смесь перемешивают 1 ч 30 мин при комнатной температуре и затем 1 ч 30 мин при 40–50 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают большим количеством воды. Выход 77%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.99 (2H, уш. с, NH_2); 7.62 (1H, д. т, $J = 1.6$, $J = 7.2$, 6-СН хиолин); 7.79 (1H, д. т, $J = 1.4$, $J = 7.2$, 7-СН хиолин); 8.01 (3H, д. д, $J = 4.2$, $J = 7.8$, хиолин); 8.33 (1H, д, $J = 8.6$, 8-СН хиолин); 10.21 (1H, с, NOH).

Хлорид хиолин-2-карбоксамидоила (21). Растворяют 280 мг (1.5 ммоль) соединения **20** в 5 мл конц. HCl , охлаждают до 0–5 °С и прибавляют водный раствор нитрита натрия (332 мг, 4 ммоль/1 мл H_2O). Перемешивают в течение 1 ч при температуре 0–4 °С, затем при комнатной температуре 12 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат в вакууме. Выход продукта 0.260 г (84%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.68 (1H, т, $J = 7.4$, 6-СН хиолин); 7.83 (1H, т, $J = 7.6$, 7-СН хиолин); 8.05 (3H, д. д, $J = 6.4$, $J = 9.4$, хиолин); 8.44 (1H, д, $J = 8.6$, 8-СН хиолин); 10.23 (1H, с, NOH).

Получение целевых соединений 2–5 (общая методика). Смесь ТЭА и азиридина в ацетонитриле охлаждают до 0 °С. Прибавляют суспензию гидроксимидаилхлорида в ацетонитриле (из расчета 2 мл растворителя на 0.5 ммоль исходного вещества, реакцию проводят в инертной атмосфере) и выдерживают реакционную смесь 30 мин при пониженной температуре, затем при комнатной температуре до полной реакции (контроль по ТСХ). В некоторых случаях наблюдают образование осадка гидрогенхлорида триэтиламина, полученный осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают, смолистый остаток обрабатывают эфиром при растирании стеклянной палочкой. Выпавший осадок соединения отфильтровывают и промывают на фильтре небольшим количеством эфира.

Метилловый эфир 6-[1-азиридинил(гидроксимино)метил]пиридин-2-карбонной кислоты (2) получают из 0.29 мл (2.1 ммоль) ТЭА, 0.08 мл (1.6 ммоль) азиридина и 113 мг (0.53 ммоль) исходного продукта **10**. Выход соединения **2**

70 мг (50%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.24 (4H, с, CH_2 азиридин); 3.90 (3H, с, OCH_3); 8.0 (3H, м, СН пиридин); 10.79 (1H, с, NOH).

Метилловый эфир 4-[1-азиридинил(гидроксимино)метил]бензойной кислоты (3) получают из 0.28 мл (2 ммоль) ТЭА, 0.08 мл (1.6 ммоль) азиридина, 106 мг (0.5 ммоль) исходного продукта **15**. Перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Выход соединения **3a** 48 мг (44%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.21 (4H, с, CH_2 азиридин); 3.86 (3H, с, OCH_3); 7.80 (2H, д, $J = 8.6$, СН Ph); 7.97 (2H, д, $J = 8.6$, СН Ph); 10.71 (1H, с, NOH).

1-Азиридинил-(2-нафтил)метаноноксим (4) получают из 0.56 мл (4 ммоль) ТЭА, 0.15 мл (3 ммоль) азиридина, 210 мг (1 ммоль) исходного вещества **18**. Перемешивают 1 ч 30 мин при комнатной температуре. Выход соединения **4** 30 мг (14%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.27 (4H, с, CH_2 азиридин); 7.54 (2H, м, C_{10}H_7); 7.90 (4H, м, C_{10}H_7); 8.21 (1H, с, 1-СН C_{10}H_7); 10.54 (1H, с, NOH).

1-Азиридинил-(2-хинолил)метаноноксим (5a) получают из 0.56 мл (4 ммоль) ТЭА, 0.15 мл (3 ммоль) азиридина, 207 мг (1 ммоль) исходного продукта **21**. Перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Выход соединения **5a** 37 мг (17%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (4H, с, CH_2 азиридин); 7.67 (1H, т, $J = 6.4$, 6-СН хиолин); 7.78 (1H, т, $J = 6.4$, 7-СН хиолин); 8.00 (3H, м, хиолин); 8.32 (1H, д, $J = 8.8$, 8-СН хиолин); 10.89 (1H, с, NOH).

Амид 1-(гидроксиминохиолин-2-илметил)азиридин-2-карбоновой кислоты (5b) получают из 0.44 мл (3.2 ммоль) ТЭА, 206 мг (2.4 ммоль) амида азиридинкарбоновой кислоты, 150 мг (0.8 ммоль) исходного продукта **21**. Перемешивают при комнатной температуре 1 ч 30 мин. Отфильтровывают полученный осадок, промывают этилацетатом, сушат в вакууме. Выход соединения **5b** 40 мг (25%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.50 (2H, CH_2 азиридин, сигнал протона находится под сигналом растворителя); 3.02 (1H, д, д, $J = 3.6$, $J = 1.5$, СН азиридин); 7.09 (2H, с, NH_2); 7.58 (1H, м, СН хиолин); 7.64 (1H, т, $J = 6.6$, СН хиолин); 7.95 (3H, м, СН хиолин); 8.28 (1H, д, $J = 8.8$, 8-СН хиолин); 10.94 (1H, с, NOH).

Метилловый эфир 1-[гидроксимино(2-хинолил)метил]азиридин-2-карбоновой кислоты (5c) получают из 0.56 мл (3.2 ммоль) ТЭА, 300 мг (3 ммоль) метилового эфира азиридинамида карбоновой кислоты –КТ-0 и 190 мг (1.0 ммоль) исходного продукта **21**. Перемешивают 3 ч при комнатной температуре. После упаривания маслянистый продукт очищают хроматографированием на колонке, элюируя смесью этилацетат–петролейный эфир, 1:1. Выход соединения **5c** 100 мг (36%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.67 (1H, д, $J = 3.4$, СН азиридин); 2.73 (1H, д, $J = 6$, СН азиридин); 3.23 (1H, сигнал протона частично находится под сигналом D_2O , СН азиридин); 3.61 (3H, с, OCH_3); 7.62 (1H, т, $J = 6.6$, СН хиолин); 7.78 (1H, д, т, $J = 1.4$, $J = 8$, СН хиолин); 7.94 (3H, д, д, $J = 4.2$, $J = 4.2$, СН хиолин); 8.32 (1H, д, $J = 8.8$, 8-СН хиолин); 11.07 (1H, с, NOH).

Биологический скрининг. Цитотоксические свойства целевых соединений *in vitro* оценивали на 96-луночных панелях с использованием витальных красителей МТТ и CV в соответствии с методами [9, 10], опробованными ранее [11].

Работа выполнена при поддержке Европейского фонда регионального развития (VPD1/ERAF/CFLA/05/APK/2.5.1/ 000029/014).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. B. Weinstein, A. Joe, *Cancer Res.*, **68**, 3077 (2008).
2. H. Su, L. Altucci, Q. You, *Mol. Cancer Ther.*, **7**, 1007 (2008).
3. B. A. Teicher, *Clin. Cancer Res.*, **14**, 1610 (2008).
4. А. В. Еремеев, И. П. Пискунова, В. Г. Андрианов, Э. Э. Лиепиныш, *ХГС*, 488 212

- (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 369 (1982)].
5. В. Г. Андрианов, А. В. Еремеев, *ЖОрХ*, **27**, 112 (1991).
 6. C. Platas-Iglesias, M. Mato-Iglesias, K. Djanashvili, R. N. Muller, L. Vander Elst, J. A. Peters, A. de Blas, T. Rodriguez, *Chem. Eur. J.*, **10**, 3579 (2004).
 7. R. Marsh, M. Bradley, *Tetrahedron*, **53**, 17317 (1997).
 8. I. Kalvins, V. Andrianov, I. Shestakova, I. Kanepe, I. Domracheva, Pat. WO 01/21585 A2; *Chem. Abstr.*, **134**, 252268 (2001).
 9. D. J. Fast, R. C. Lynch, R. W. Leu, *J. Leukocyt. Biol.*, **52**, 255 (1992).
 10. P. J. Freshney, in: *Culture of Animal Cells (A Manual of Basic Technique)*, Wiley-Liss, New York, 1944, p. 269.
 11. G. A. Veinberg, I. Shestakova, N. Grigan, D. Musel, I. Kanepe, I. Domracheva, V. Grigoryeva, O. Zharkova, I. Turovskis, I. Kalvinsh, A. Strakovs, E. Lukevics, *Eur. J. Med. Chem.*, **33**, 755 (1998).

Латвийский институт органического синтеза,
Рига LV-1006, Латвия
e-mail: aigars@osi.lv
e-mail: anna@osi.lv

Поступило 04.07.2008