

НОВЫЕ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА СОЕДИНЕНИЙ С ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

И.В. МАГЕДОВ, Н.М. ЕВДОКИМОВ, Н.М. ПРЖЕВАЛЬСКИЙ

(Кафедра органической химии)

Рассмотрены результаты исследований, посвящённых разработке новых мультикомпонентных методов синтеза соединений с противораковой активностью. Показано, что ряд синтетических аналогов природных цитотоксичных соединений, полученных этим методом, вызывают апоптоз в раковых клетках, обладают антипролиферативными свойствами.

Ключевые слова: мультикомпонентный синтез, подофиллотоксин, дигидропиридины, бензопираны, пиранопиридоны, пиридопиразолы, пиранохинолоны, инденопиридины, апоптоз, скэффолд, цитотоксичность.

В последние десятилетия интенсивно проводятся исследования в области химии гетероциклических соединений. Эти исследования включают разработку новых методов синтеза веществ с потенциальной биологической активностью, изучение механизма реакций и механизма биологического действия полученных соединений [1]. Решение перечисленных задач соответствует одному из приоритетных направлений развития науки и техники в РФ, связанному с синтезом биологически активных веществ, необходимых сельскому хозяйству и медицине.

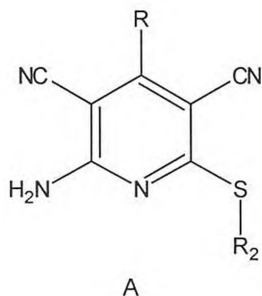
В данной обзорной статье рассмотрены новейшие результаты, полученные в рамках совместных научных исследований кафедрой органической РГАУ - МСХА имени К.А. Тимирязева и кафедрой химии Института горного дела и технологии, штат Нью-Мексико, Сокорро, США (проф. А. Корниенко). Эти исследования посвящены наиболее актуальной проблеме современной медицинской химии — поиску новых эффективных противораковых веществ.

Быстрая сборка молекулярно сложных соединений является важной целью синтетической органической химии и одной из современных ключевых парадигм поиска лекарственных препаратов. Одним из путей решения этой проблемы является развитие одностадийных мультикомпонентных реакций (МКР) (или, что то же самое, мультикомпонентного синтеза) [2], в особенности для создания гетероциклических «drug-like» библиотек. Разработка этих методов является не только актуальной академической, но и индустриальной задачей. Решение последней крайне важно с точки зрения принципов «зелёной» химии [3, 4]. Значение МКР особенно возрастает, если они обеспечивают доступ к «привилегированным медицинским скэффолдам». Этим термином называют соединения, обладающие широким спектром биологического действия и сходные по ряду структурных признаков с природными биологически активными соединениями.

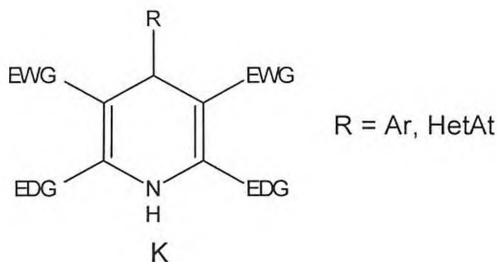
Одним из примеров «привилегированного медицинского скэффолда» яв-

Авторы выражают глубокую благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований (РФФИ) за финансирование этого проекта (грант № 07-03-0057).

ляются пиридины общей формулы **A**. Обычно их синтезируют в 3-4 стадии из соответствующих альдегидов с общим невысоким выходом (4-12%).



Имеется более 30 патентов на разнообразную биологическую активность этого класса соединений. Например, пиридины **A** ингибируют MAPK-activated PK-2, уменьшая выработку TNF α , что является важным для лечения воспалительных процессов, таких как артрит и ревматизм [5], модулируют андрогеновые рецепторы [6]. Кроме того, пиридины **A** являются селективными модуляторами аденозиновых рецепторов с потенциальным применением для лечения болезни Паркинсона, ишемии, астмы, эпилепсии [7, 8]. 1,4-Дигидропиридины общей формулы **K** также являются «привилегированными медицинскими скэффолдами» и широко используются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, что связано с их способностью блокировать кальциевые каналы [9].



Подофиллотоксин 1 (рис. 1) — важный природный продукт, выделенный из растений семейства Podophyllum,

привлек наше внимание в связи с высокой цитотоксичностью. Его полусинтетические производные — этопозид 2 и тенипозид — в настоящее время используются в медицине для лечения различных типов рака. Из-за сложной структуры подофиллотоксина 1, в т.ч. из-за наличия четырех стереоцентров в цикле **C**, большинство исследований структура — свойства (SARs) выполнялись для модификаций природного подофиллотоксина [10, 11]. Было показано, что наличие цикла **A** не является критическим для противораковой активности. Оригинальных синтезов структурных аналогов подофиллотоксина в литературе крайне мало [10]. Японские химики сделали заметный вклад в эту область, продемонстрировав, что существенно более упрощенные аналоги 4-аза-2,3-дидегидроподофиллотоксина 3 сохраняют значительный цитотоксический потенциал в сравнении с природным продуктом [12, 13]. Позднее французские учёные разработали мультикомпонентный синтез аналогов 3 [14]. Недавно китайские исследователи также предложили мультикомпонентный синтез N-замещенных дигидропиридиновых аналогов подофиллотоксина 4, но данные по их биологической активности отсутствуют [15].

Конденсированные пираны, а также пиридоны являются одними из наиболее важных биоактивных скэффолдов [16]. Среди конденсированных бензопиранов известны соединения с высокой противораковой активностью. Например, 4H-нафто[1,2-В]пиран **LY290181** (рис. 2) проявляет высокую цитотоксическую активность [17]. Бензопираны типа **S** также показали заметную противораковую активность [18, 19].

Однако в литературе нет данных по синтезу и биологической активности пиранопиридонов типа **N** (рис. 3). Что касается нафтохинонопиранов **P** (см. рис. 3), то известно несколько примеров двухстадийного синтеза соединений этого типа, но нет данных об их биологических свойствах.

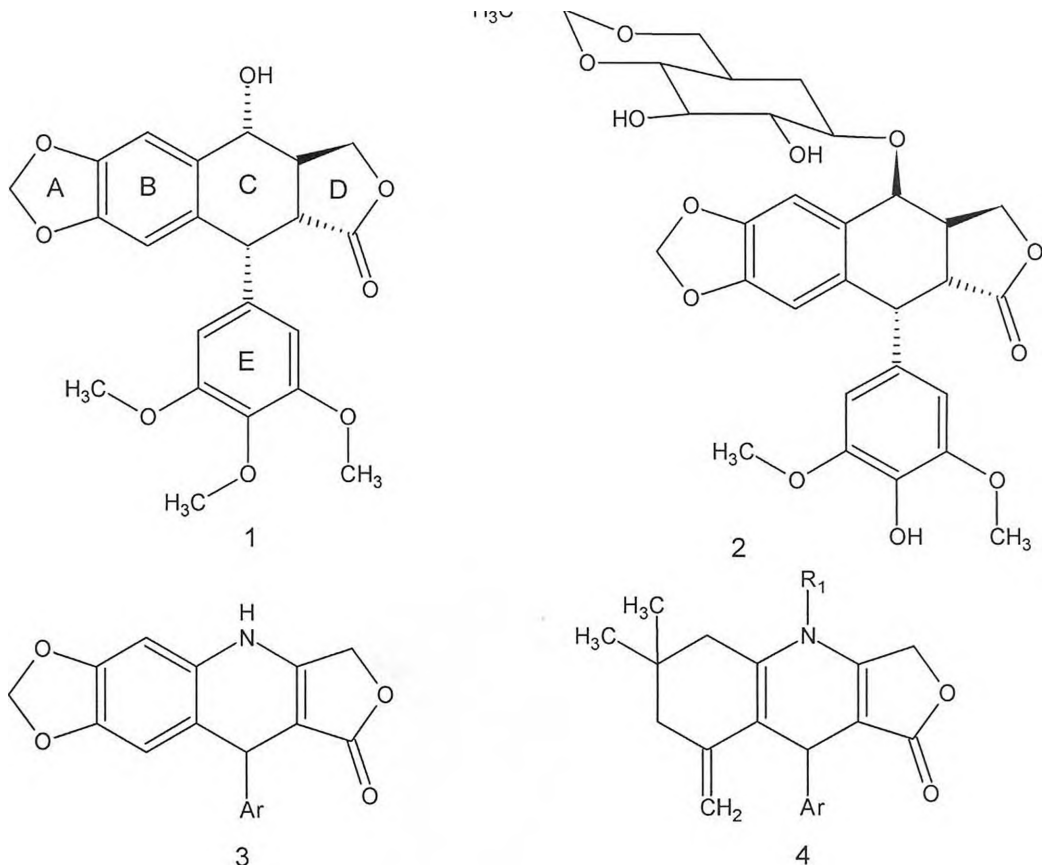


Рис. 1. Подофиллотоксин и его синтетические аналоги

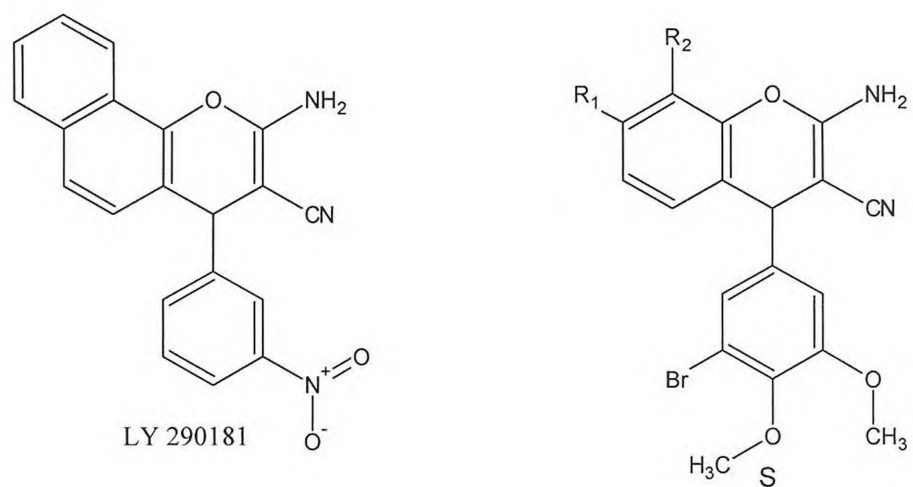


Рис. 2. Цитотоксичные производные пиранов

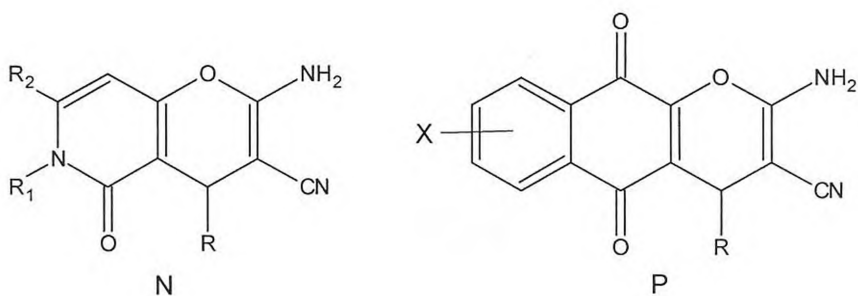


Рис. 3. Потенциально цитотоксичные пиранопиридоны

Таким образом, к началу наших исследований в литературе не было сообщений о том, что пиридины **A** и 1,4-дигидропиридины **K** проявляют цитотоксические свойства. Кроме того, в литературе не описаны синтетические аналоги подофиллотоксина 1, в которых циклы **A** и **B** заменены на гетероциклический фрагмент. Представлял также интерес синтез гетероциклических пиранов типа **N** и **P**.

Для решения поставленных задач мы использовали следующую стратегию. Был применён новый подход к созданию лекарственных препаратов — создание аналогов природных соединений с помощью мультикомпонентного синтеза. Суть подхода состоит в том, что в качестве целей выбираются природные молекулы, обладающие определённой биологической активностью. В описываемых здесь примерах это соединения с противораковой активностью — подофиллотоксин, цитотоксичные пиранопиридоновые и пиранохинолоновые алкалоиды, камптотецин и др. На первом этапе, опираясь на литературные данные по взаимосвязи структура — активность (SARs), из молекул этих соединений вычленяется фрагмент, отвечающий за основные биологические свойства (привилегированный медицинский скэффолд), и предлагаются мультикомпонентные методы его синтеза. Часто возможно вычленить из структуры несколько близких скэффолдов, каждый из ко-

торых можно получить мультикомпонентным синтезом. В этом случае обычно выбирают тот скэффолд, при синтезе которого в молекуле образуются функциональные группы, присутствующие в других молекулах со сходной активностью. Например, в случае пиранопиридонов и пиранохинолонов был выбран скэффолд, содержащий в пирановом цикле циано- и амино-группы. Эти же группы имеются в структурно родственных хроменах, цитотоксичных соединениях, ингибирующих полимеризацию тубулина. На втором этапе синтезируют библиотеку (набор) соответствующих соединений и на третьем этапе изучают их биологическое действие с целью установления взаимосвязи структура — активность. Полученную зависимость можно снова использовать для получения соединений с более избирательной и высокой биологической активностью. Ниже приведены результаты применения указанной стратегии при создании новых противораковых веществ.

Учитывая литературные данные по биологической активности подофиллотоксина 1 и исследования SARs (см. выше), мы предложили биоизостерическую замену циклов **A** и **B** в молекуле подофиллотоксина на пиразольный цикл, чтобы выйти к новым гетероциклическим аналогам — дигидропиридопиразолам (схема 1).

Для такой замены был разработан мультикомпонентный метод синтеза,

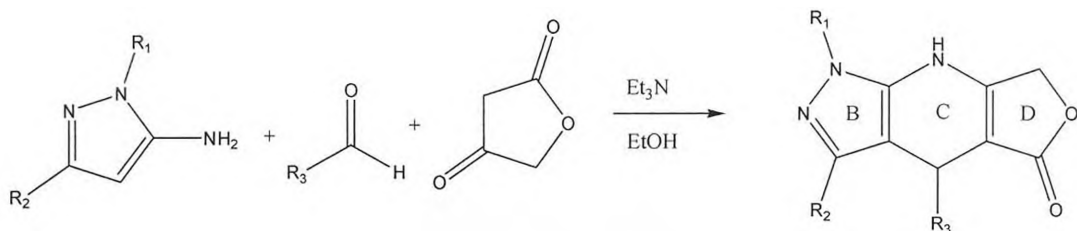


Схема 1

включающий взаимодействие аминопиразолов, альдегидов и тетрановой кислоты [20]. Варьируя заместители в молекулах аминопиразола и альдегида, была получена библиотека дигидропиридопиразолов — гетероциклических аналогов подофиллотоксина 1.

Данная реакция позволяет модифицировать целевую молекулу дигидропиридопиразола как по пиразольному, так и по альдегидному фрагменту. Первоначальной целью был синтез соединений с вариацией пиразольного цикла В, при неизменном 3,4,5-триметоксифенильном цикле Е (рис. 4).

Полученные аналоги **8-13** были исследованы на цитотоксическую актив-

ность против трех раковых линий HeLa (рак шейки матки), MCF-7/AZ (рак груди) и Jurkat (лейкемия). Соответствующие клетки были обработаны тестируемыми соединениями в финальных концентрациях 5 и 50 /шоль. Количество живых клеток было оценено методом МТТ. Данные о выходах, цитотоксичности (5 ;шоль) в сравнении с подофиллотоксином 1, этопозитом 2 представлены в таблице 1. Кроме того, эти же соединения тестировали на способность вызывать апоптоз в Jurkat клетках с помощью flow cytometric Annexin-V/propidium iodide эксперимента в концентрации 5 Амолей. Процент апоптоза после 48 ч обработки также пред-

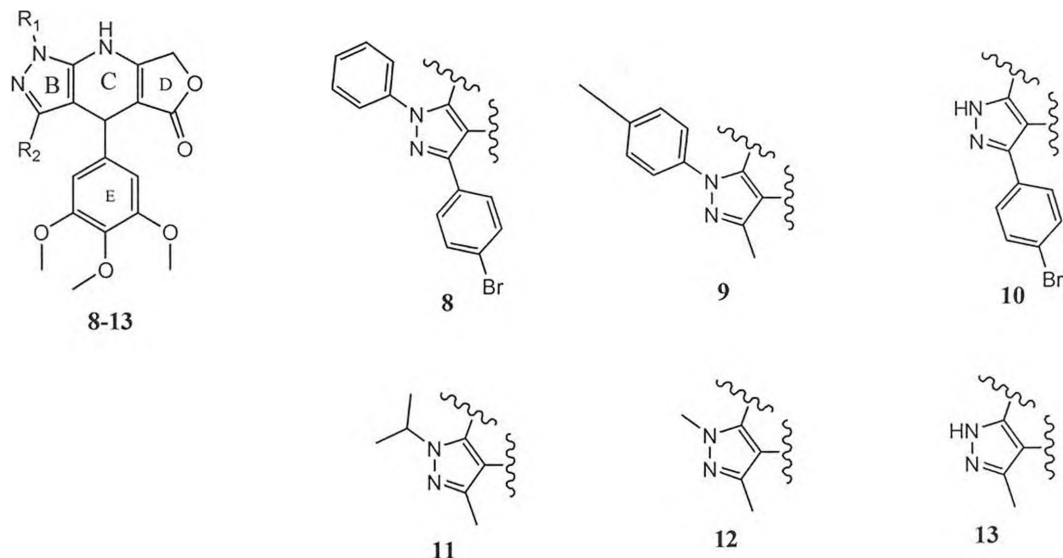


Рис. 4. Модификация структуры молекулы дигидропиридопиразола

Таблица 1
Оптимизация пиразольного фрагмента
в дигидропиридопиразолах

Соединение	HeLa	Живые клетки, %		Апоптоз, %
		MCF-7/AZ	Jurkat	Jurkat
1	19 ± 5	55 ± 3	18 ± 5	54 ± 2
2	91 ± 2	76 ± 2	75 ± 5	4 ± 3
5	53 ± 5	58 ± 4	35 ± 6	49 ± 4
6	54 ± 6	52 ± 3	54 ± 1	55 ± 4
7	55 ± 2	43 ± 2	55 ± 4	55 ± 4
8	73 ± 5	90 ± 3	99 ± 1	2 ± 1
9	77 ± 4	71 ± 5	77 ± 2	23 ± 1
10	67 ± 4	98 ± 3	78 ± 7	5 ± 1
11	83 ± 5	99 ± 0	77 ± 9	4 ± 0
12	55 ± 3	98 ± 1	79 ± 4	5 ± 1
13	50 ± 2	58 ± 5	47 ± 3	55 ± 4
2 at 50 µM	15 ± 3	57 ± 4	50 ± 2	61 ± 6

ставлен в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, метилendioксифенильный фрагмент (циклы **A** и **B**) могут быть заменены на пиразольный остаток. Наиболее активным аналогом подофиллотоксина является соединение 13, содержащее 3-метил-1H-пиразольный фрагмент, введение объемных заместителей в положения 1 и 3 пиразольного фрагмента уменьшает активность (8-12).

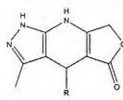
Следующим этапом исследования был синтез аналогов соединения 13 с вариацией цикла **E**. Для этого мы ис-

пользовали конденсацию 5-амино-3-метилпиразола, тетроновой кислоты и разнообразных ароматических, гетероциклических и алифатических альдегидов. Для наиболее активных дигидропиридопиразолов приведены выходы, цитотоксичность и процент индуцирования апоптоза (табл. 2). Показано, что наиболее активные аналоги имеют атом брома в мета-положении ароматического цикла **E**. При наличии атома брома в мета-положении возможны вариации заместителей в положениях 4 и 5 без значительного изменения активностей (соединения 21-26). Мета-хлор-27, 28, мета-фтор-29 производные, а также соединения, имеющие атом брома в орто-30 или пара-31 положениях, не дают того эффекта, который даёт атом брома в мета-положении. Алифатические 32, 33 и гетероциклические 34-40 аналоги обнаруживают гораздо меньшую цитотоксичность или совсем её не проявляют. Процент апоптоза (50-58%), вызываемый мета-бромпроизводными 21-26, сравним с процентом апоптоза, вызываемым подофиллотоксином 1.

При проведении исследований цитотоксичности при нескольких концентрациях мы также получили GI₅₀ для клеток HeLa линии (табл. 3). Как видно из таблицы 3, соединения 5, 6 и дигидропиридопиразолы 13, 21-26 по-

Таблица 2

Оптимизация цикла E в дигидропиридопиридинах

Соединение		Выход, %	HeLa	Живые клетки, %	Jurkat	Апоптоз, %
				MCF-7/AZ		
21	3-Br-Ph	76	51 ± 3	63 ± 4	68 ± 3	58 ± 2
22	3,5-di-Br-4-HO-Ph	52	58 ± 7	60 ± 4	58 ± 3	53 ± 0
23	3-Br-4-EtO-5-MeO-Ph	76	52 ± 2	49 ± 4	28 ± 5	49 ± 1
24	4-AcO-3-Br-5-MeO-Ph	73	47 ± 2	46 ± 2	36 ± 6	58 ± 1
25	3-Br-4-Me ₂ N-Ph	75	55 ± 3	59 ± 3	34 ± 5	41 ± 1
26	3-Br-4,5-di-MeO-Ph	78	16 ± 3	47 ± 1	29 ± 3	56 ± 1

GI₅₀ дигидропиридопиразолов

Соединение	GI ₅₀ (μM)		GI ₅₀ (μM)		GI ₅₀ (μM)
	HeLa	соединение	HeLa	соединение	HeLa
1	0,02	13	5 ± 1	24	4 ± 1
2	8 ± 2	21	5 ± 1	25	6 ± 1
5	6 ± 1	22	8 ± 2	26	0,75 ± 0,1
6	6 ± 1	23	5 ± 1	27	10 ± 2

называют близкую низкомолекулярную или субмикромольную (соединение **26**) активности.

Каспазы — семейство пропротеолитических ферментов, которые нормально присутствуют в клетке как зигены и активируются в процессе апоптоза, расщепляя многие протеины, что ведет к необратимой смерти клетки. Оказалось, что соединения **13** и **21-27** в 5 *μM* концентрации на 3-4.5 порядка увеличивают активность каспазы-3.

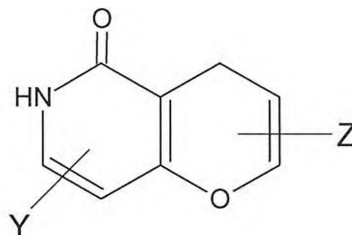
Апоптоз был охарактеризован также Western blot анализом. При этом происходит расщепление прокаспазы-3 с образованием активного фермента, который наблюдали в зависимости от времени в Jurkat клетках при обработке соединением **13**. Известно, что внутриядерное расщепление ДНК с образованием ДНК-фрагментов (180 ~ 200 пар) характеризует апоптоз во многих клеточных линиях, поэтому был проведен DNA-laddering эксперимент. Было показано, что происходит расщепление ядерной ДНК при обработке Jurkat клеток соединением **13**, так же как и этопозитом **2**.

Известно, что многие противораковые агенты действуют на человеческие лимфоциты, вызывая при этом самые серьезные побочные эффекты. Поэтому дигидропиридопиразольные аналоги тестировались на способность вызывать апоптоз у лимфоцитов человека. Лимфоциты, полученные от здорового добровольца, были обработаны в течение 24 ч соединениями **13**, **21-26**, и измерено количество апоптоза в сравнении с Jurkat клетками с помо-

щью flow cytometric Annexin-V/propidium iodide эксперимента. Было показано что дигидропиридопиразолы не вызывают апоптоза в лимфоцитах человека.

Другим направлением работы являлся мультикомпонентный синтез пирано[3,2-с]пиридонов и пирано[3,2-с]хинолонов из 1,6-диметил-4-гидроксипиридона-2 (4-гидроксихинолона-2), малонитрила и различных ароматических и гетероциклических альдегидов [21]. Пирано[3,2-с]пиридоны и пирано[3,2-с]хинолоны являются структурным фрагментом, широко распространенным в природных алкалоидах, проявляющих различные биологические, в т.ч. цитотоксические, свойства (рис. 5).

Вместе с тем, мы не обнаружили работ, в которых были бы систематически исследованы биологические свойства скэффолда типа Q (за исключением антибактериальных свойств у некоторых представителей (см. [21] и ци-



Скэффолд Q

тируемую там литературу).

Первым этапом работы был синтез пирано[3,2-с]пиридонов мультикомпонентной реакцией 1,6-диметил-4-гид-

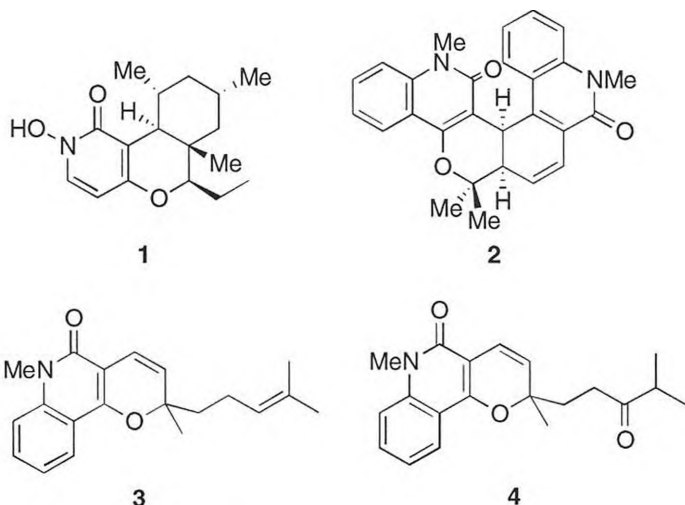


Рис. 5. Противораковые алкалоиды **1-4**, имеющие в основе пирано[3,2-с]пиридоновый или пирано[3,2-с]хинолоновый скэффолды

роксипиридона-2, малондинитрила и различных ароматических альдегидов (схема 2).

Последующее биологическое тестирование (HeLa, МТТ метод) показало, что наиболее активными субмикромольными или низкомикромольными являются соединения, имеющие мета-бром заместитель в ароматическом цикле (табл. 4).

Кроме того, с помощью flow cytometry (Annexin-V/propidium iodide метода) обнаружено, что эти соединения являются сильными индукторами апоптоза в Jurkat клетках и останавливают клеточный цикл в G2/M фазе.

Следующим этапом был мультикомпонентный синтез пирано[3,2-с]хинолоновых аналогов (табл. 5), имеющих различные арильные или гетарильные заместители. Биологическое тестирование (HeLa, MCF-7, МТТ метод) показало, что пирано[3,2-с]хинолоны более активны, чем пирано[3,2-с]пиридоны. Среди пирано[3,2-с]хинолонов мета-бром производные также наиболее активны, они показывают низконаномольную цитотоксичность, являются сильными апоптоз-индукторами и расщепляют ядерную ДНК (DNA laddering метод). Кроме того, пирано[3,2-с]хинолоны являются ингибиторами полимеризации тубулина *in vitro*.

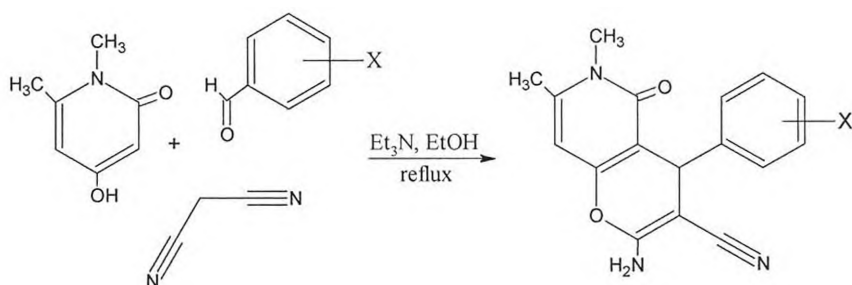
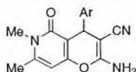
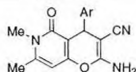


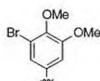



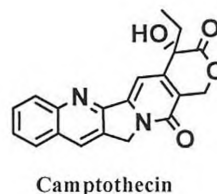
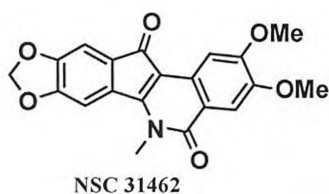
Схема 2

Синтетические выходы и цитотоксичность наиболее активных пирано[3,2-с]пиридонов

		Синтез				Синтез	
аналоги	Ar	выход, %	IC ₅₀ , μM	аналоги	Ar	выход, %	IC ₅₀ , μM
8		83	0,33 ± 0,06	10		88	1,1 ± 0,8
9		87	0,58 ± 0,14	11		75	2,7 ± 1,1

Ещё одно направление наших исследований связано с разработкой метода синтеза инденопиридогетероциклов [22]. Гетероциклы, сочленённые с инданоновым фрагментом, являются как природными соединениями, так и важными медицинскими скэффолдами. Соединения этого класса проявляют разнообразную биологическую актив-

ность, включая цитотоксичную. Так, инденопиридон NSC 314622, являющийся структурным аналогом природного алкалоида камптотецина, имеет плоскую полициклическую структуру, позволяющую интеркалировать с комплексом ДНК — топоизомераза 1, останавливать митоз с последующей индукцией апоптоза [22].



Развивая стратегию по упрощению структуры природной молекулы с помощью метода мультикомпонентного синтеза, мы разработали новый метод получения инденопиридогетероциклов — аналогов камптотецина и NSC 314622 (схема 3).

В реакцию вступают 1,3-индандин, ароматические и гетероциклические амины и разнообразные алифатические, ароматические и гетероциклические альдегиды (табл. 6 и 7).

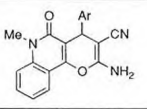
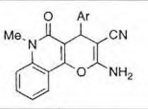




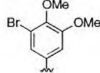
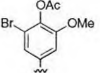
Лучшими условиями проведения данной реакции оказались барботирование кислорода через раствор исходных соединений, нагретый до 120°C, в смеси уксусная кислота-этиленгликоль (2:1).

Во всех случаях с хорошими выходами образовывались ожидаемые инденопиридины. Исключение составили 5-амино-3-(2-фурил)пиразол, 5-амино-3-(2-тиенил)пиразол и незамещенный 6-аминоурацил. В этих случаях были получены инденодигидропиридины (см. табл. 7).

Полученные соединения были протестированы на цитотоксичность и индукцию апоптоза против Jurkat клеточной линии как модели лейкемии. При тестировании был использован flow cytometry (Annexin-V/propidium iodide) метод в концентрации 25 μM. Все соединения показали слабую цитотоксическую активность и индукцию апоптоза, за исключением 6-аминоурациль-

Таблица 5

Синтетические выходы и цитотоксичность наиболее активных пирано[3,2-с]хинолонов

		Выход, %	IC ₅₀ , μM				Выход, %	IC ₅₀ , μM	
аналоги	Ar		HeLa	MCF7	аналоги	Ar		HeLa	MCF7
37		93	0,74 ± 0,03	0,003 ± 0,001	42		82	0,077 ± 0,006	0,075 ± 0,007
40		94	0,047 ± 0,010	0,39 ± 0,16	44		85	0,013 ± 0,003	0,015 ± 0,008
41		95	0,014 ± 0,003	0,38 ± 0,03	45		84	0,18 ± 0,02	0,025 ± 0,06

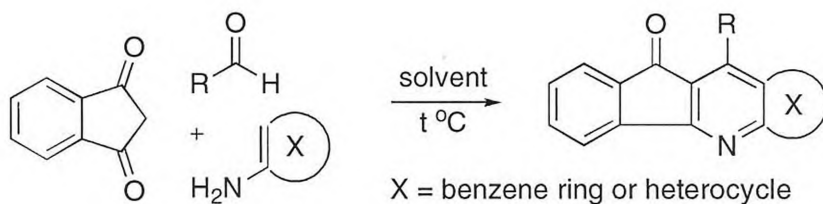
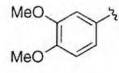
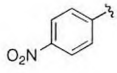

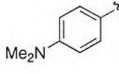









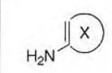
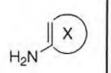
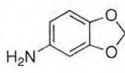
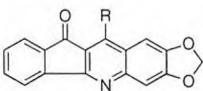
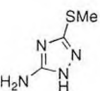
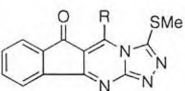
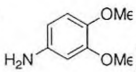
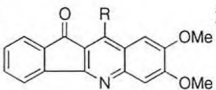
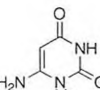
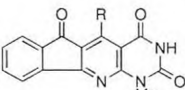
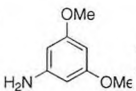
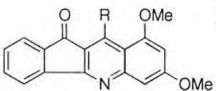
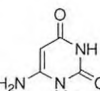
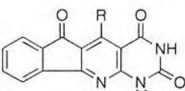
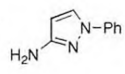
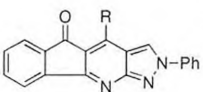
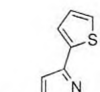
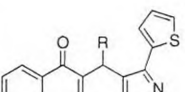
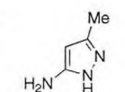
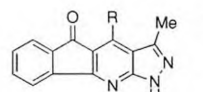
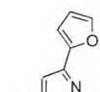
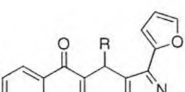
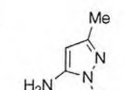
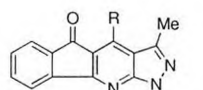
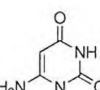
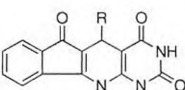
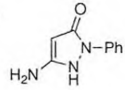
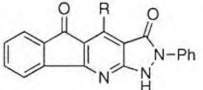
Схема 3. Мультикомпонентный синтез полициклических инденопиридинов

Таблица 6

Инденопиридины (X=5-амино-1,2-дигидропиразол-3-он)

Соединение	R	Выход, %	Соединение	R	Выход, %	Соединение	R	Выход, %
5		63	10		42	15		46
6		67	11		68	16		55
7		70	12		61	17		73
8		80	13		55	18	Ethyl	33

Инденопиридины 21-33

Соединение	R		Структура	Выход, %	Соединение	R		Структура	Выход, %
21	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -			34	28	<i>p</i> -NC-C ₆ H ₄ -			48
22	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -			35	29	<i>p</i> -NC-C ₆ H ₄ -			51
23	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -			30	30	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -			56
24	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -			41	31	<i>p</i> -NC-C ₆ H ₄ -			65
25	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -			30	32	<i>p</i> -NC-C ₆ H ₄ -			61
26	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -			72	33	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -			72
27	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -			63					

ного производного, который оказался более активным ($IC_{50} = 3$ дМ), чем используемый в клинике этопозид.

Идеи мультикомпонентного синтеза мы использовали также для получения привилегированных медицинских скэффолдов на основе производ-

ных пирролина [23], дигидропиридина [24], бензопиранопиридина [25].

Заключение

Рассмотренные в данной обзорной статье результаты являются принципиально новыми. Впервые получены мульт-

тикомпонентным методом синтеза структурные аналоги подофиллотоксина и показано, что они сохраняют цитотоксический потенциал и вызывают апоптоз в раковых клетках, одновременно не проявляя токсичность для лимфоцитов человека.

Структурное упрощение цитотоксичных алкалоидов, содержащих пирано-пиридиноновый или пиранохинолоновый фрагменты, достигнутое с помощью мультикомпонентного метода синтеза,

позволило синтезировать библиотеку этих соединений. Биологическое тестирование показало, что соединения этих классов проявляют низканолеярную цитотоксичность, вызывают апоптоз, останавливают клеточный цикл в G2/M фазе и блокируют *in vitro* полимеризацию тубулина [26]. В процессе исследований получены высоко активные соединения, которые могут являться основой для создания новых противораковых препаратов.

Библиографический список

- Пржевальский Н.М. Научная школа органической химии в Петровской земледельческой и лесной академии — РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева// Доклады ТСХА, 2006. Вып. 278. С. 566-584.
- Ugi I, Heck S. The multicomponent reactions and their libraries for natural and preparative chemistry// Comb. Chem. High Throughput Screening, 2001. №4. P. 1-34.
- Anastas P.T., Warner J.C. // Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press, New York, 1998. P. 30.
- Зелёная химия в России. Сб. статей под ред. В.В. Лунина, П. Тундо, Е.С. Локтевой// М.: изд-во МГУ, 2004.
- Anderson. D.R., Stehle N.W et al. //PCT Int.Appl. WO 2004055015 A1 20040701, 2004.
- Nirschl A.A., Hamann, L.G. // Pat. Appl. Publ. US 2005182105 A1 20050818, 2005.
- Beukers M. W., Chang L.C. W., von Frijtag Drabbe Kunzel J.K., Mulder-Krieger T., Spanjersberg R.F., Brussee J., IJzerman Ad P. New non-adenosine, high-potency agonists for the human adenosine A_{2B} receptor with an improved selectivity profile compared to the reference agonist N-ethylcarboxamidoadenosine // J. Med. Chem., 2004. № 47. P. 3707-3709.
- Chang L.C. W., von Frijtag Drabbe Kunzel J.K., Mulder-Krieger T., Spanjersberg R.F., Roerink S.F., van den Hout G., Beukers M. W., Brussee J., IJzerman Ad P. A series of ligands displaying a remarkable agonistic-antagonistic profile at the adenosine A₁ receptor // J. Med. Chem., 2005. № 48. P. 2045-2053.
- Triggle D.J. Cell. Mol. NeurobioL, 2003. № 23. P. 293-303.
- You Y.J. Podophyllotoxin derivatives: current synthetic approaches for new anticancer agents // Curr. Pharm. Des., 2005. № 11. P. 1695-1717.
- Gordalisa N., Castro M.A., Corral J.M.M., Feliciano A. Antitumor properties of podophyllotoxin and related compounds // Curr. Pharm. Des. 2000. № 6. P. 1811-1839.
- Hitotsuyanagi Y., Kobayashi M., Fukuyo M., Takeya K., Itokawa H. // Tetrahedron Lett., 1997. № 38. P. 8295-8296.
- Hitotsuyanagi Y., Fukuyo M., Tsuda K., Kobayashi M., Ozeki A., Itokawa H., Takeya K. 4-Aza-2,3-dehydro-4-deoxypodophyllotoxines: simple aza-podophyllotoxin analogues possessing potent cytotoxicity // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000. № 10. P. 315-317.
- Tratrat C., Giorgi-Renault S., H.P. Husson H.P. A multicomponent reaction for the one-pot synthesis of 4-aza-2,3-didehydropodophyllotoxin and derivatives // Org. Lett., 2002. №4. P. 3187-3189.
- Tu S., Zhang Y., Jia R., Jiang B., Zhang J., Ji S. // Tetrahedron Lett, 2006. №47. P. 6521-6525.
- Ertl P., Jelfs S., Muhlbacher J., Scheffenhauer A., Selzer P. // J. Med. Chem. 2006. №49. P. 4568-4573.

- Wood D.L., Panda D. et al. // *Molecular Pharmacology*, 1997. № 52 P. 437-444.
- Kemnitz W. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005. № 15. P. 4745-4751.
- Kasibhatla S. et al. // *Mol. Cancer Ther.*, 2004. № 3(11). P. 1365-1373.
- Magedov I.V., Manpadi M., Van Slambrouck S., Steelant W.F.A., Rozhkova E., PrzhevaVskii N.M., Rogelj S., Kornienko A. Discovery and Investigation of Antiproliferative and Apoptosis-Inducing Properties of New Heterocyclic Podophyllotoxin Analogues Accessible by a One-Step Multicomponent Synthesis // *J. Med. Chem.*, 2007. №50. P. 5183-5192.
- Magedov I.V., Manpadi M., Evdokimov N.M., Elias E.M., Rozhkova E.N., Ogasawara M.A., Bettale J.D., PrzhevaVskii N.M., Rogelj S., Kornienko A. Antiproliferative and apoptosis inducing properties of pyrano[3,2-c]pyridones accessible by a one-step multicomponent synthesis // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007. № 17. P. 3872-3876.
- Manpadi M., Uglinskii P.Y., Rastogi S.K., Cotter K. M., Wong Y.-S. C., Anderson L.A., Ortega A.J., Van Slambrouck S., Steelant W.F.A., Rogelj S., Tongwa P., Antipin M.Yu., Magedov I.V., Kornienko A. Three-component synthesis and anticancer evaluation of polycyclic indenopyridines lead to the discovery of a novel indenoheterocycle with potent apoptosis inducing properties // *Org. Biomol. Chem.*, 2007. № 5. P. 3865-3872.
- Magedov I.V., Luchetti G., Evdokimov N.M., Manpadi M., Steelant W.F.A., Van Slambrouck S., Tongwa P., Antipin M.Yu., Kornienko A. Novel three-component synthesis and antiproliferative properties of diversely functionalized pyrrolines // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008. № 18. P. 1392-1396.
- Evdokimov N.M., Magedov I.V., Kireev A.S., Kornienko A. One-step, three-component synthesis of pyridines and 1,4-dihydropyridines with manifold medicinal utility // *Org. Lett.*, 2006. V.8. №5. P. 899-902.
- Evdokimov N.M., Kireev A.S., Yakovenko A.A., Antipin M.Yu., Magedov I.V., Kornienko A. Convenient one-step synthesis of medicinally relevant benzopyranopyridine system // *Tetrahedron Lett.*, 2006. №47. P. 9309-9312.
- Magedov I., Manpadi M., Ogasawara M., Dhawan A., Rogelj S., Van Slambrouck S., Steelant W., Evdokimov N., Uglinskii P.Y., Elias E., Knee E., Tongwa P., Antipin M., Kornienko A. Structural Simplification of Bioactive Natural Products with Multicomponent Synthesis. 2. Antiproliferative and Antitubulin Activities of Pyrano[3,2-c]pyridones and Pyrano[3,2-c]quinolones // *J. Med. Chem.*, 2008. №51. P. 2561-2570.

Рецензент — д. х. н. А.А. Ивлев

SUMMARY

Research results dealing with new multicomponent anticancer compounds synthesis development have been viewed in the article. A number of synthetic analogues of natural cytotoxic compounds obtained by this method, have been found to cause apoptosis in cancer cells and they have antiproliferative characteristics besides.