

УДК 547.834 : 615.786

**ПИРИДО [2,3-d] ПИРИМИДИНЫ****Оганисян А. Ш., Норавян А. С., Вартамян С. А.**

Описаны методы синтеза, химические и биологические свойства пиридо[2,3-d]пиримидинов.

Библиография — 270 ссылок.

## Оглавление

I. Введение	2001
II. Методы синтеза	2001
III. Химические превращения	2014
IV. Биологические свойства	2021

**I. ВВЕДЕНИЕ**

Последние годы характеризуются большим интересом исследователей к пиридо[2,3-d]пиримидинам — гетероциклическим системам, которые обладают широким спектром биологических свойств [1—4], а некоторые их представители нашли применение в медицине в качестве лекарственных препаратов [5, 6].

В литературе опубликована лишь одна обзорная работа по синтезу пиридо[2,3-d]пиримидинов, охватывающая литературные данные до 1968 г. [7], в которую входят также краткие сведения по химическим превращениям и биологическим свойствам.

Благодаря теоретическому и практическому интересу к пиридо[2,3-d]пиримидинам за последние 15 лет появилось большое число публикаций, посвященных новым методом синтеза, химическим превращениям и биологическим свойствам этого класса соединений, в связи с чем предоставляется интересным обобщить и систематизировать имеющиеся литературные данные.

**II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА**

Конденсированные пиридопиримидины могут быть синтезированы как из производных пиридина, так и из производных пиримидина.

**1. Синтез из пиридинов**

В этом разделе приводится синтез пиридо[2,3-d]пиримидинов с различными функциональными заместителями в пиримидиновом кольце, исходя из пиридинов, содержащих реакционноспособные группы в положениях 2 и 3, которые взаимодействуют с соответствующими реагентами, приводя к замыканию пиримидинового цикла.

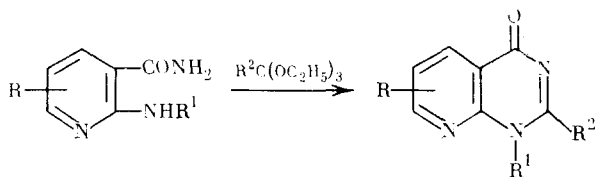
**а) 2-Оксопроизводные**

Синтез 4-фенилпроизводных 2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидинов осуществлен из 2-аминозамещенных-3-цианпиридинов взаимодействием с реактивом Гриньяра и далее с фосгеном [8—10].



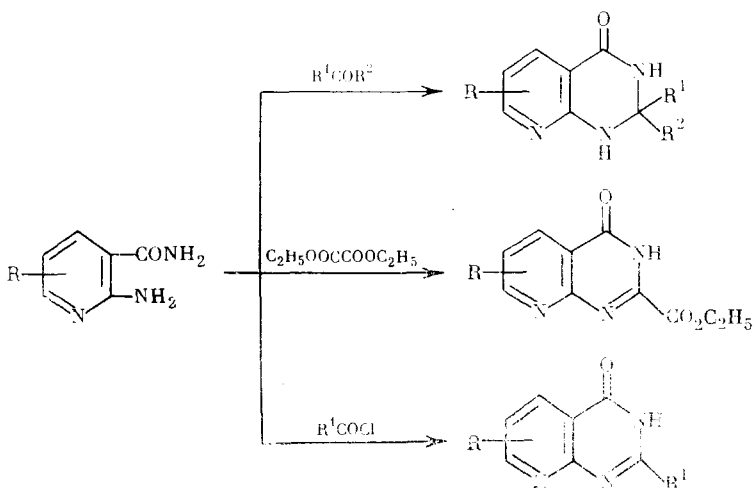
Изучены также методы синтеза аналогичных пиридопиримидинов, содержащих у атома азота пиперидинового цикла алкильные радикалы [17, 18] и ангулярный заместитель в положении 10 [16].

Удобными исходными веществами для синтеза 1-замещенных-4-оксо-1,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидинов являются 2-аминозамещенные-3-карбамоилпиридины, конденсация которых с ортоэфирами приводит к замыканию пиримидинового кольца [19—25].

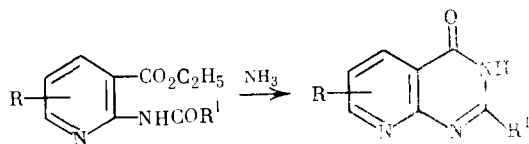


$\text{R}^2 = \text{H}$ , алкил, фенил

При взаимодействии 2-амино-3-карбамоилпиридинов с альдегидами или кетонами [26], диэтилоксалатом [29] и хлорангидридами кислот [30] образуются соответствующие 4-оксопиридопиримидины.

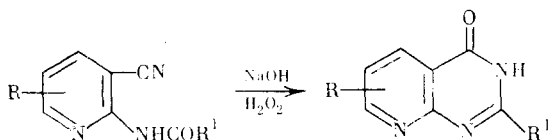


2-Ациламино-3-этоксикарбонилпиридины под действием спиртового раствора аммиака циклизируются, образуя 2-замещенные 4-оксодигидропиридо[2,3-d]пиримидины [30—32].

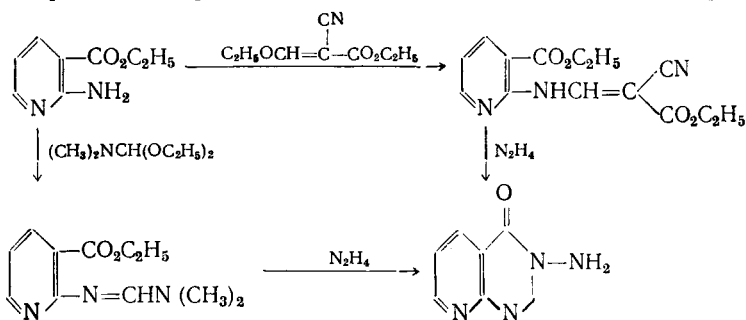


В качестве циклизующего агента для синтеза 2,3-замещенных 4-оксодигидропиридопиримидинов из ациламинопиридинов вместо аммиака используют гидрохлориды различных аминов, в реакцию проводят в присутствии пентаоксида фосфора [33].

Интересна реакция 2-ациламино-3-цианпиридинов с едким натром и перекисью водорода, в результате которой получают 4-оксодигидропиридопиримидины [34, 35].

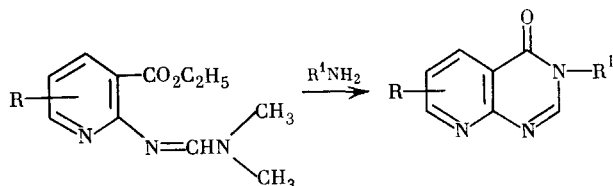


4-Оксо-3-аминодигидропиридо[2,3-d]пиримидин синтезирован конденсацией 2-амино-3-этоксикарбонилпиридина с этиловым эфиром этоксииметиленциануксусной кислоты или ацеталем диметилформамида, с последующей обработкой промежуточных соединений гидразингидратом [36].

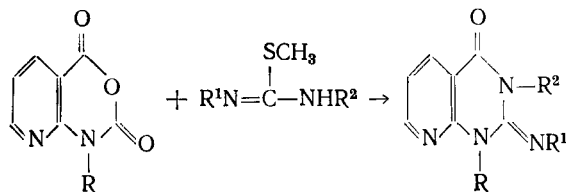


К аналогичному результату приводит также реакция 2-амино-3-гидразинокарбонилпиридина с диацеталем диметилформамида [37].

При обработке N-(2-пиридил)амидинов различными аминами происходит внутримолекулярная циклизация с образованием 3-замещенных 4-оксодигидропиридо[2,3-d]пиримидинов [38].

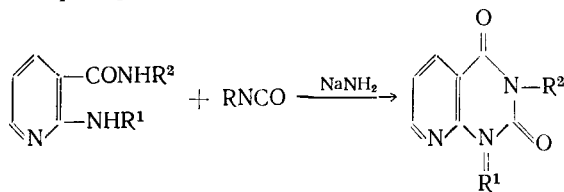


Для синтеза различных производных 4-оксопиридопиримидинов использована реакция производных тиомочевины с 1-замещенными 2,4-диоксо-1,2-дигидро-4Н-пиридо[2,3-d][1,3]оксазинами, полученными конденсацией аминопиридинов с фосгеном [39, 40].



#### в) 2,4-Диоксопроизводные

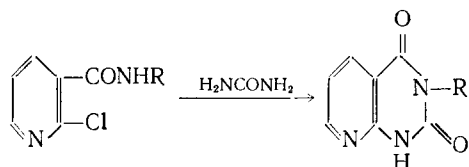
Одним из наиболее распространенных методов синтеза 1,3-замещенных 2,4-диоксотетрагидропиридо[2,3-d]пиримидинов является конденсация производных 2-амино-3-карбамоилпиридинов с изоцианатами в присутствии амида натрия [41—45].



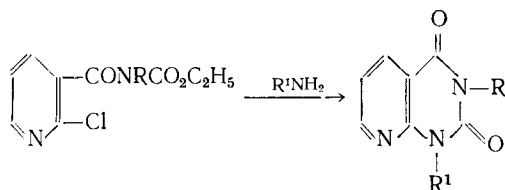
Аналогичные соединения получены в результате циклизации аминокарбамоилпиридинов с фосгеном, эфиром или амидом хлоругольной кислоты, мочевиной [46—51].

Взаимодействием 2-хлор-3-карбамоилпиридинов с мочевиной с высокими выходами получены 3-замещенные 2,4-диоксотетрагидропиридо-

пиримидины [52, 53].

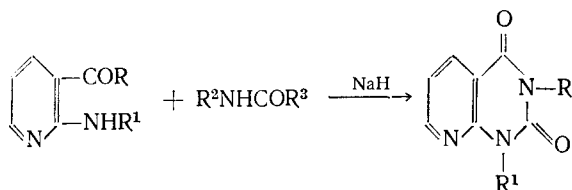


1,3-Замещенные 2,4-диоксотетрагидро[2,3-d]пиримидины можно синтезировать из производных 2-хлоро-3-карбамоилпиридинов, содержащих этоксикарбонил у атома азота в амидной группе, конденсацией с аминами [54].



В работе [55] описан синтез 1,3-замещенных пиридопиримидинов из 2-хлоро-3-карбамоилпиридинов и изоцианатов.

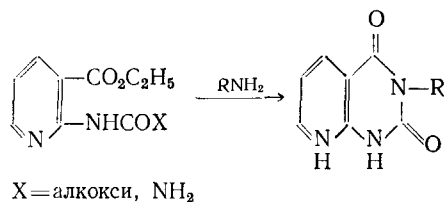
Конденсацией 2-галоген-3-замещенных карбамоилпиридинов с карбатами в присутствии гидрида натрия в диметилформамиде синтезированы соответствующие 1,3-замещенные диоксопиридопиримидины [56]. При взаимодействии этих же карбаматов с 2-аминозамещенными 3-этоксикарбонил- или 3-карбамоилпиридинами образуются аналогичные пиридопиримидины с иным расположением заместителей в положениях 1 и 3 пиримидинового кольца [57].



$R = \text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{NH}_2$ ;  $R^3 = \text{галоген, гетероцикл}$

Одним из путей синтеза 2,4-диоксопиридо[2,3-d]пиримидинов является конденсация 2-аминозамещенных 3-карбокси- или 3-этоксикарбонилпиридинов с мочевиной, уретанами или изоцианатами [58—65].

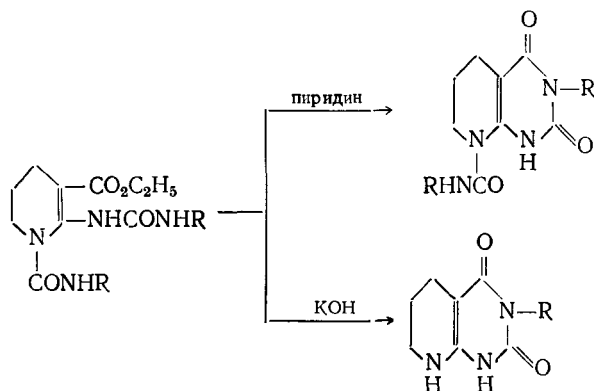
Показано, что кипячение 2-амино-3-этоксикарбонилпиридина с эфирами или амидом хлоругольной кислоты приводит к образованию 2-алкоксикарбониламино- или уреидопроизводных пиридина, которые под действием аминов циклизируются в соответствующие диоксопиридопиримидины [66].



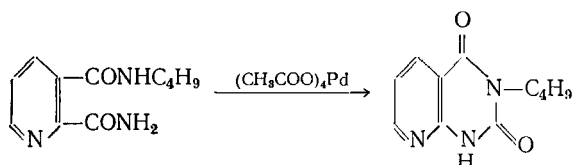
$X = \text{алкокси, NH}_2$

Взаимодействием 2-амино-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидропиридина с изоцианатами были получены диуреидопроизводные, циклизующиеся в присутствии пиридина или едкого кали в соответствующие

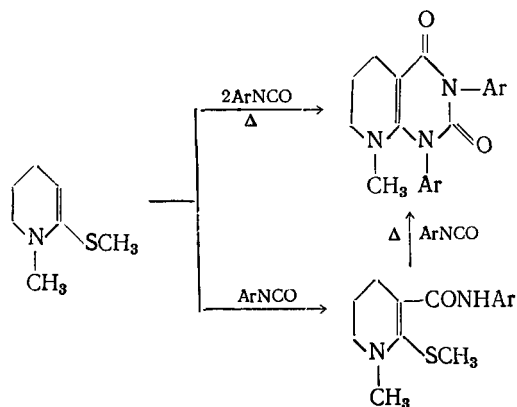
2,4-диоксооктагидропиридопиримидины [67].



Оригинален метод синтеза 2,4-диоксо-3-бутилтетрагидропиридо[2,3-d]пиримидина, полученного кипячением 2,3-дикарбамоилпиридина в диметилформамиде в присутствии тетраацетата палладия [68].



В работах [69, 70] авторы предлагают одностадийный и двухстадийный пути синтеза 1,3-диарил-2,4-диоксооктагидропиридопиримидинов, исходя из 1-метил-2-метилтиотетрагидропиридина и арилизоцианатов по схеме:

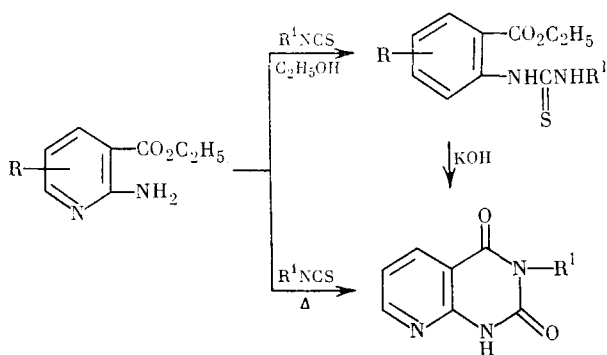


Использование арилизоотиоцианатов позволяет получить соответствующие 2,4-дитиопроизводные [71].

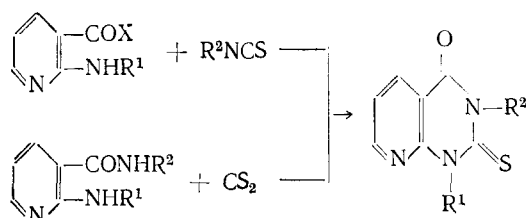
2,4-Диоксопиридопиримидины могут быть синтезированы также из диоксопиридо[2,3-d]оксазина-[1,3] при действии аминов и фосгена [72, 73].

#### г) 2-Тео-4-оксопиридо[2,3-d]пиримидины

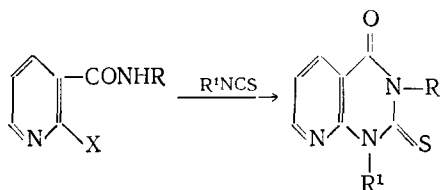
Одним из удобных методов синтеза 4-оксо-2-тиотетрагидропиридо[2,3-d]пиримидинов является термическая циклизация 2-амино-3-алкоксикарбонилпиридинов с изотиоцианатами с выделением или без выделения промежуточных тиоуреидопроизводных пиридинов [74—78].



Для получения 1,3-замещенных соединений исходили из эфиров или амидов 2-аминопиридин-3-карбоновых кислот и различных изотиоцианатов [79] или сероуглерода [80, 81].

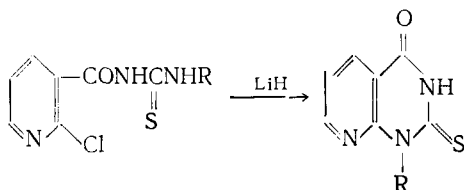


Аналогичные пиридопиримидины получены в результате взаимодействия 3-карбамоилпиридинов, содержащих галоген, алкокси-, алкилтио-, сульфоксигруппы во втором положении пиридинового кольца, с изотиоцианатами [82—84].



При кипячении 2-хлоро-3-этоксикарбонилпиридинов с производными тиомочевин в этиловом спирте, насыщенном хлористым водородом, с низкими выходами образуются соответствующие пиридопиримидины [85—87].

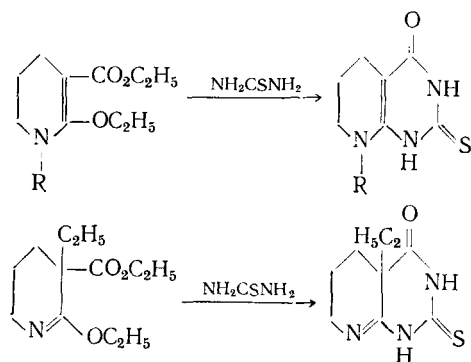
1,3-Замещенные 4-оксо-2-тиотетрагидропиридопиримидины синтезированы циклизацией 2-хлороникотиноилтиомочевин в присутствии гидрида лития [88].



Взаимодействием 1-метил-2-метилтио-3-арилкарбамоилтетрагидропиридина с арилизотиоцианатами получены 1,3-диарил-8-метил-4-оксо-2-тио-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидропиридо[2,3-d]пиримидины [69].

Эфиры лактимной формы 3-этоксикарбонилпиперидин-2-онов являются удобными исходными соединениями для синтеза различных замещен-

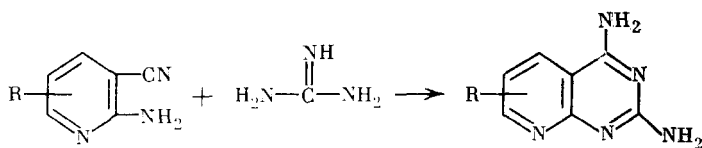
ных пиридо[2,3-d]пиримидинов, синтез которых другими путями невозможен [16—18].



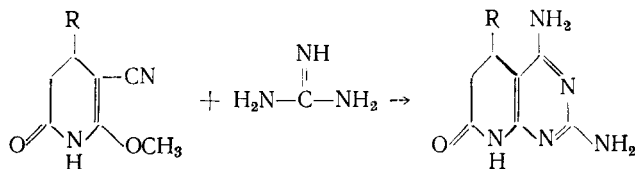
В работе [89] сообщается о синтезе 4-имино-1,3-диметил-2-тиотетрагидропиридо[2,3-d]пиримидина конденсацией 2-хлоро-3-цианпиридина с N,N'-диметилтиомочевинной.

#### д) 2,4-Диаминопиридо[2,3-d]пиримидины и другие производные

2-Амино-3-цианпиридины легко вступают в реакцию с гуанидином, образуя производные 2,4-диаминопиридо[2,3-d]пиримидинов [90, 91].

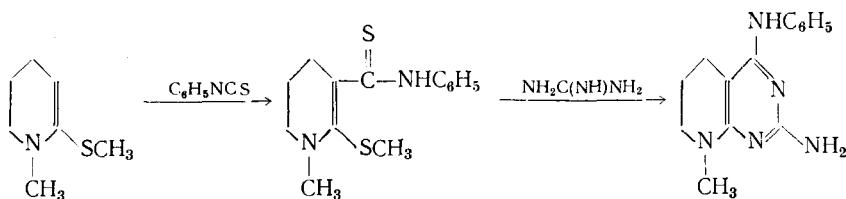


Другим методом синтеза 2,4-диаминопиридопиримидинов является взаимодействие производных 2-метокси-3-цианпиридинов с гуанидином [92].



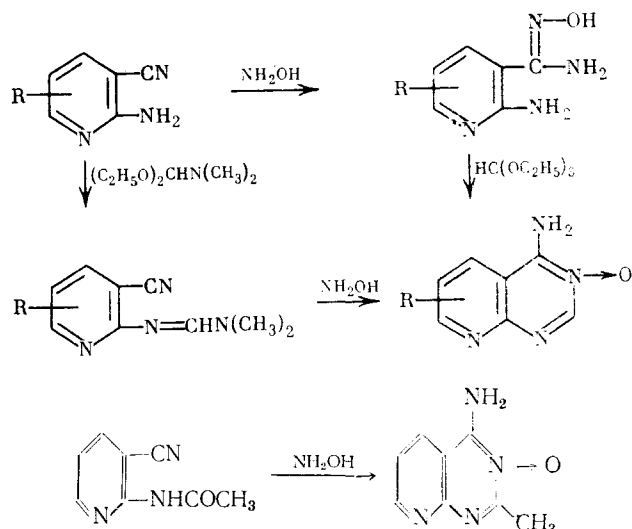
Пиридопиримидин аналогичной структуры синтезирован также конденсацией этилового эфира 4,4-дицианбутановой кислоты с гуанидином [93].

Реакцией 1-метил-2-метилтиотетрагидропиридина с бензилотиоцианатом получен соответствующий тиамид, который циклизуется под действием гуанидина [93].



Представляют интерес описанные в литературе методы синтеза некоторых производных пиридо[2,3-d]пиримидинов, в частности, 3-N-оксид 4-аминопиридопиримидинов, исходя из 2-амино-3-цианпиридинов по схемам [95, 96].



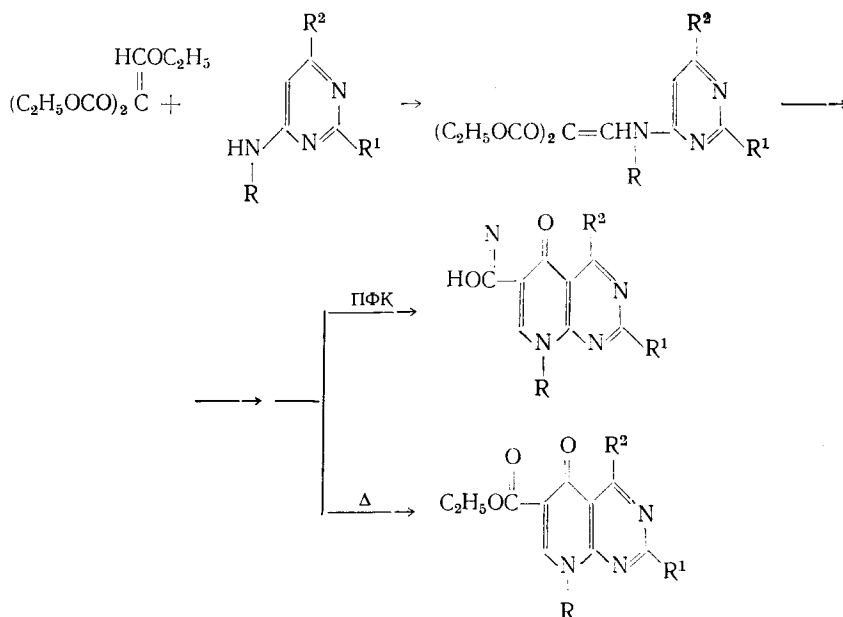


Незамещенный 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин получен конденсацией пиперидона-2 с формамидом в присутствии хлорокиси фосфора [97, 98].

## 2. Синтез из пиримидинов

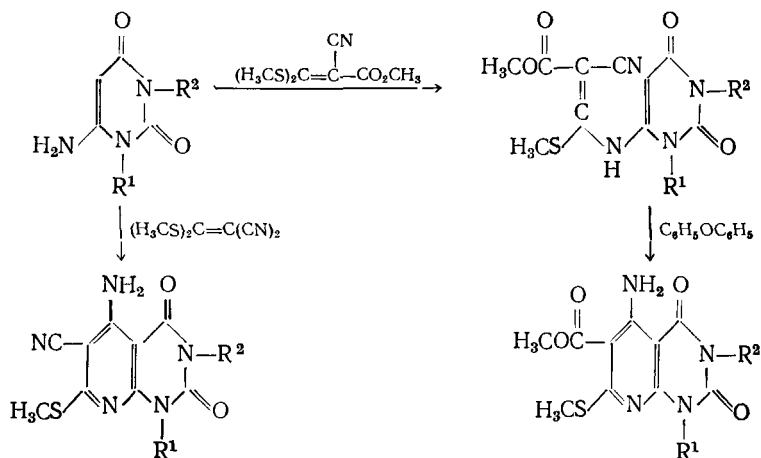
Приведенные в этом разделе методы позволяют получать пиридопиримидины с различными заместителями в пиридиновом кольце, замыкая пиридиновый цикл в функционально замещенных пиримидинах.

Одним из наиболее распространенных методов получения пиридо[2,3-d]пиримидинов является конденсация 4-аминопиримидинов с этилкси-метиленамалоновым эфиром и последующая циклизация полученных соединений под действием хлорокиси фосфора [99, 100] или кипячением в дифенилоксиде [101—105]. В случае циклизации в полифосфорной кислоте образуются пиридопиримидины с карбоксигруппой в пиридиновом кольце [106].

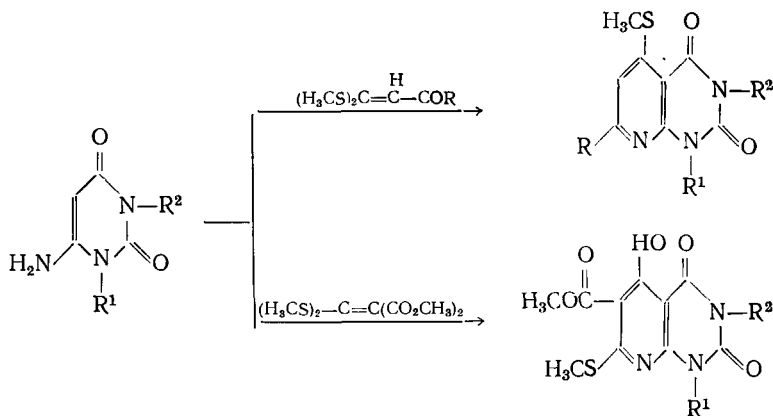


При взаимодействии 4-аминопиримидинов с эфирами этилкси-метиленамалоновой кислоты получены соответствующие метиленаминопроизводные пиримидинов, циклизацию которых проводят в этилфосфате с последующим гидролизом едким натром [107].

В результате конденсации 1,3-замещенных 6-аминоурацилов с 2-циан-3,3-бис(метилтио)акрилонитрилом в одну стадию образуются 1,3-замещенные 5-амино-2,4-диоксо-7-метилтио-6-циан-1,2,3,4-тетрагидропиридо-[2,3-d]пиримидины. Однако реакция тех же 6-аминоурацилов с 2-циан-3,3-бис(метилтио)акрилатом в аналогичных условиях сопровождается выделением промежуточных продуктов, нагревание которых в дифенил-оксиде также приводит к образованию пиридопиримидинов [108].



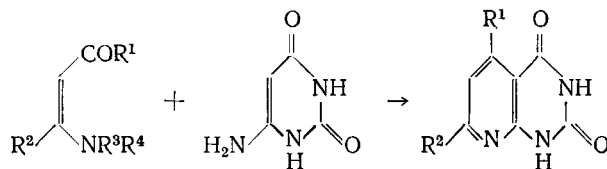
В этой же работе на базе 6-аминоурацилов осуществлен синтез других производных пиридо[2,3-d]пиримидинов, содержащих различные заместители в пиридиновом кольце, по следующей схеме:



Кипячением аминоурацилов с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в протонных растворителях получены новые производные пиридопиримидинов [109, 110].

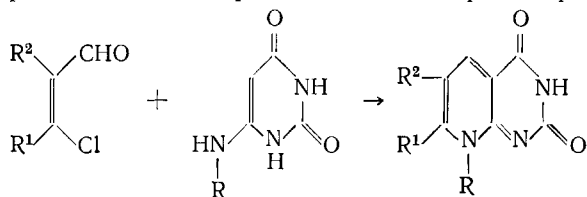
Реакция 1,3-диметил-6-аминоурацила с ненасыщенными diketонами также протекает с замыканием пиридинового кольца [111].

Показано, что тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидины с высокими выходами можно получить взаимодействием 6-аминоурацилов с  $\beta$ -амино-нилкетонами [112, 113].

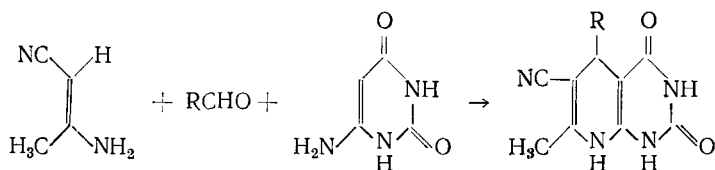


Циклизация 1,3-диметил-6-аминоурацила с ненасыщенными карбонильными соединениями проводится в присутствии основных или кислотных катализаторов [114].

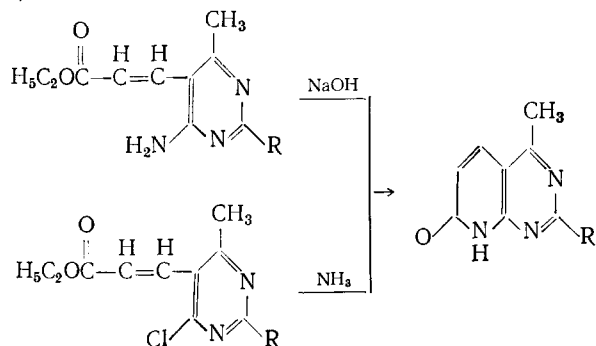
Нагревание 6-аминозамещенных урацилов с  $\beta$ -хлорзамещенными  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными карбонильными соединениями в диметилформамиде приводит к образованию 6,7,8-тризамещенных пиридопиримидинов [115].



Оригинален метод синтеза некоторых производных пиридопиримидинов взаимодействием 6-аминоурацила с бискетонитрилом и альдегидом [116].

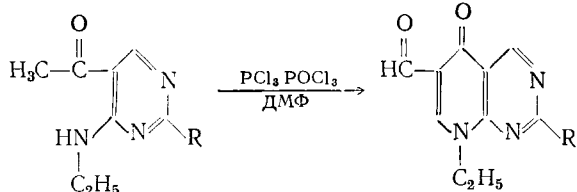


В работе [117] приводятся методы синтеза 4-метил-7-оксо-2-замещенных пиридопиримидинов, основанные на взаимодействии 5-иодо-6-метил-2-замещенных-4-амино- и 4-оксопиримидинов с этиловым эфиром акриловой кислоты, по схеме:

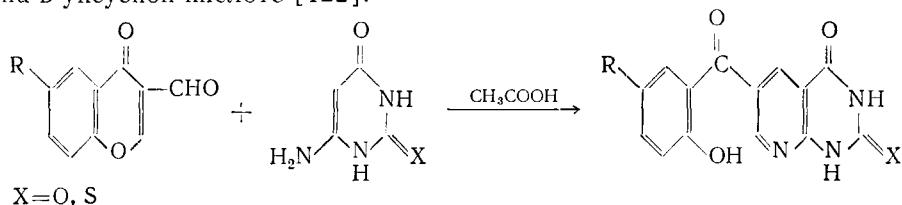


Производные 7-оксопиридопиримидинов можно получать также путем конденсации 6-аминоурацилов с этиловым эфиром акриловой кислоты [118].

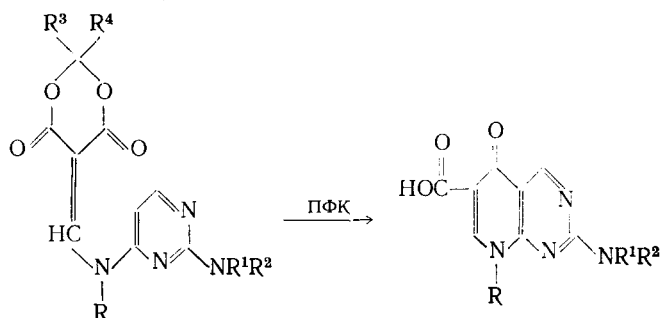
6-Формилпиридопиримидины синтезированы взаимодействием 2,4-диаминопиримидинов с диметилформамидом в присутствии треххлористого фосфора или хлорокси фосфора [119]. В аналогичных условиях из 4-этиламино-5-ацетилпиримидинов были синтезированы другие производные 6-формилпиридо[2,3-d]пиримидинов [120, 121].



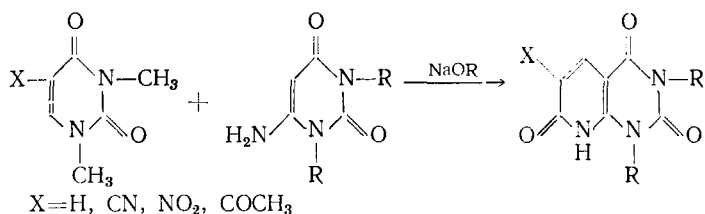
Известен метод синтеза 6-(2-гидроксibenзоилтетрагидропиридо[2,3-d]пиримидинов циклизацией 4-аминоурацилов с производными хрома в уксусной кислоте [122].



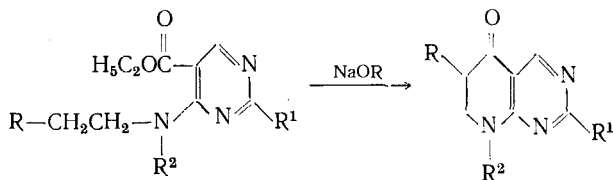
Разработан новый метод получения производных 6-карбоксипиридопиримидинов по схеме [123—125]:



В работах [126, 127] авторы предлагают одностадийный путь синтеза пиридопиримидинов из двух молекул замещенных урацилов:

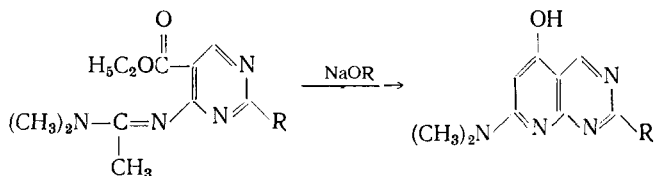


4-(2-Цианэтил- или 2-этоксикарбонилэтил)амино-5-этоксикарбонилпиримидины, полученные взаимодействием 4-хлоро-5-этоксикарбонилпиримидинов с нитрилами или эфирами 3-аминопропионовых кислот, подвергаются циклизации под действием алкоголятов или гидроксида натрия с образованием соответствующих 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]-пиримидинов [128—141].



При ацилировании 4-амино-5-этоксикарбонилпиримидинов хлорангидридом моноэтилового эфира малоновой кислоты в присутствии алкоголята происходит внутримолекулярная циклизация с образованием 5,7-диоксо-5,6,7,8-тетрагидропиридопиримидинов [142—144].

Амины, образующиеся в результате конденсации 4-амино-5-этоксикарбонилпиримидинов с диэтилацеталем диметилацетамида, в присутствии алкоголята натрия циклизуются 5-оксипиридопиримидины [145, 146].

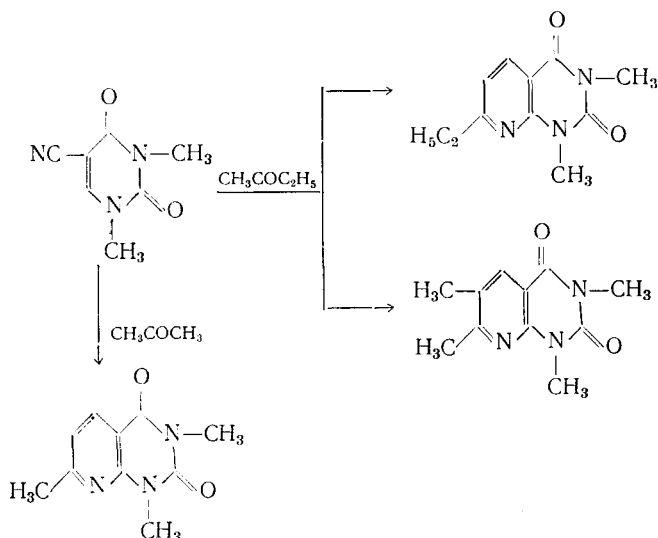


Исследована также конденсация 4-амино-5-метоксикарбонилпиримидина с 3-бутеналем, в результате которой синтезирован N-замещенный-6-винил-5-оксо-5,6-дигидропиридопиримидин [147].

При взаимодействии 4-аминопиримидинов, содержащих альдегидную группу в положении 5, с арилацетонитрилами, кетонами и цианацетамидами получают соответствующие пиридо[2,3-d]пиримидины [148—153].

При конденсации 1,3-диметил-5-цианурацила с ацетоном происходит замыкание пиридинового кольца с образованием триметилпроизводного.

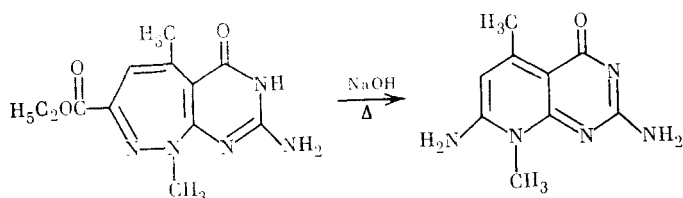
в то время как при действии бутанона в тех же условиях получается смесь двух изомерных диоксотетрагидропиридо[2,3-d]пиримидинов [154].



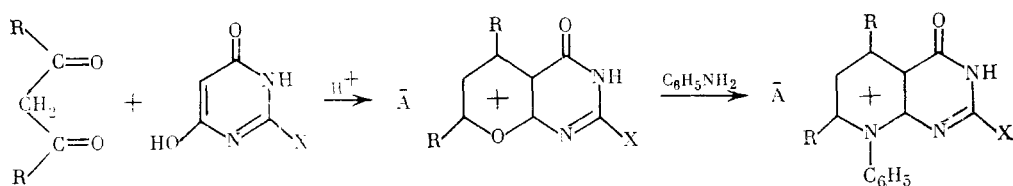
С динитрилом малоновой кислоты образуется 7-амино-6-циандиоксотетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин [154].

Различные производные 2-тиопиридопиримидинов получены конденсацией арилидентхиобарбитуровой кислоты с динитрилом малоновой кислоты, с этиловым эфиром циануксусной и ацетоуксусной кислоты в присутствии ацетата аммония [155].

Интересна конденсация 2-амино-4-(1-N-метилгидразино)пиримидина с этиловым эфиром 3-ацетилпировиноградной кислоты с образованием 8-амино-1,5-диметил-6-оксо-3-этоксикарбонил-6,7-дигидропиримидо[4,5-c]-1,2-дiazепина, обработка которого едким натром приводит к 2,7-диамино-5,8-диметил-4-оксо-4,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидину [156].



В работе [158] сообщается о синтезе 8-фенилпиридо[2,3-d]пиримидиновых солей из 4,6-диоксипиримидинов и дикетонлов через соли пиридино[2,3-d] пиримидинов по следующей схеме:



X = OH, SH, NH<sub>2</sub>, SCH<sub>3</sub>; A = ClO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>COO

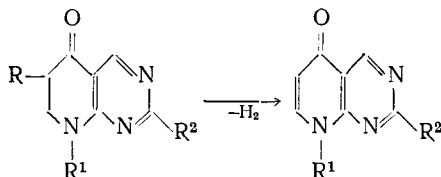
При обработке пирано[2,3-d]пиримидина водным раствором аммиака происходит замена пиранового цикла на пиридиновый, в результате чего образуется 2,4-диоксопиридопиримидин [158].

### III. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Химические превращения конденсированных пиридопиримидинов можно осуществлять избирательно — за счет пиридинового либо пиримидинового кольца, что позволяет получать большое число новых производных в этом ряду. Изучены также химические реакции пиридопиримидинов, протекающие с раскрытием пиримидинового кольца.

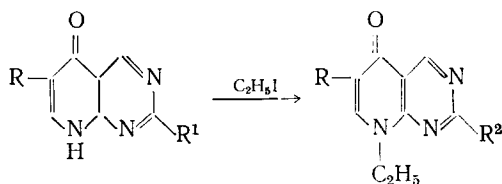
#### 1. Реакция по пиридиновой части молекулы

Показано, что 2,8-замещенные-5-оксо-6-элоксикарбонил- или -6-циантетрагидропиридо[2,3-d]пиримидины под действием различных дегидрогенизирующих реагентов подвергаются дегидрогенизации [132, 159—163].



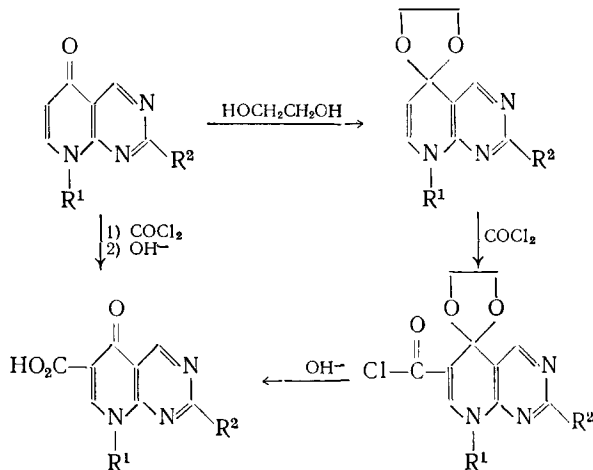
Аналогичный результат получен при бромировании 2,8-замещенных 5-оксотетрагидропиридопиримидинов с последующим дегидробромированием полученных соединений [131, 133, 137].

5-Оксопиридопиримидины легко алкилируются иодистым этилом с образованием соответствующих 8-этилпроизводных [102—104, 164, 165].



Разработаны различные методы синтеза производных конденсированных пиридопиримидинов, содержащих карбоксигруппу в положении 6 [102—104, 132, 133, 166—174]. Так, показано, что гидролиз 6-этоксикарбонилпиридопиримидинов приводит к 6-карбоксипиридопиримидинам с высокими выходами [102—104, 132, 133, 166]. 6-Формил- или 6-ацилпроизводные пиридопиримидинов под действием различных окислителей окисляются до соответствующих карбоксипиридопиримидинов [167, 169]. К этому результату приводит и нагревание 6-оксазолидинилпиридопиримидинов в соляной кислоте [170].

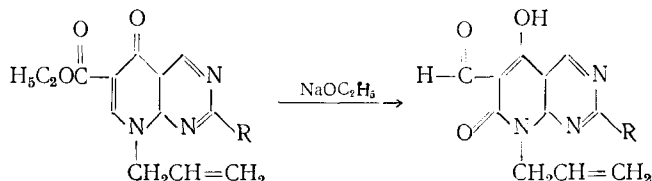
Из 8-алкил-5-оксо-5,8-дигидропиридопиримидинов и фосгена получают 6-карбоксипроизводные в одну или в три стадии [171—173].



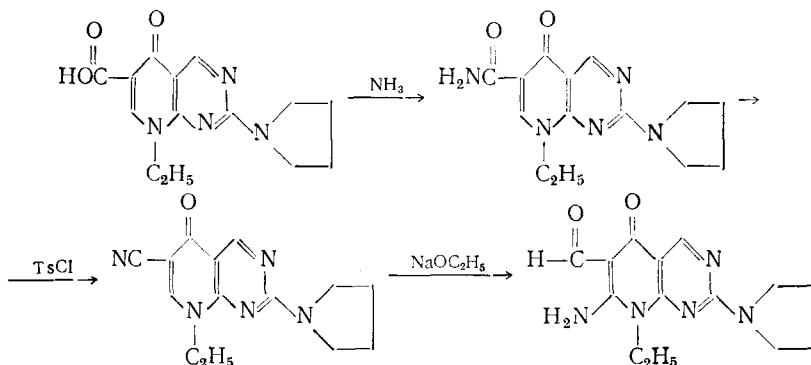
5-Алкиламино-6-карбоксипиридо[2,3-d]пиримидины могут быть получены при гидролизе 5-алкиламино-6-алкоксикарбонилпиридопиримидинов [174]. Другими авторами [147] установлено, что окисление 6-винилпиридопиримидина перманганатом калия приводит к его 6-карбоксипроизводному.

Изучено алкилирование 8-алкил-5-оксо-6-циано (или алкоксикарбонил)пиридопиримидинов. Показано, что в присутствии алкоголята натрия алкильная группа вступает в положение 6 [132, 136].

Производные 5-оксо-6-этоксикарбонил-5,8-дигидропиридопиримидинов в присутствии алкоголята натрия превращаются в соответствующие 5-окси-7-оксо-6-формилпиридо[2,3-d]пиримидины [175].



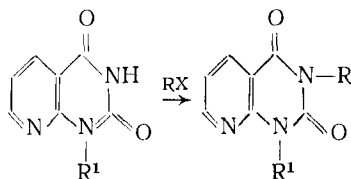
В этой же работе авторы предлагают синтез 5-оксо-6-формил-7-амино-8-этил-5,8-дигидро-2-(1-пирролидино)пиридо[2,3-d]пиримидина исходя из 6-карбоксипроизводного пиридопиримидина.



Замещение оксогруппы атомом хлора происходит при обработке 5-оксопиридопиримидинов хлорокисью фосфора. Последующее взаимодействие 5-хлорпиридопиримидинов со спиртами и аминами приводит к 5-алкокси- и 5-аминопроизводным [146].

## 2. Реакции по пиримидиновой части молекулы

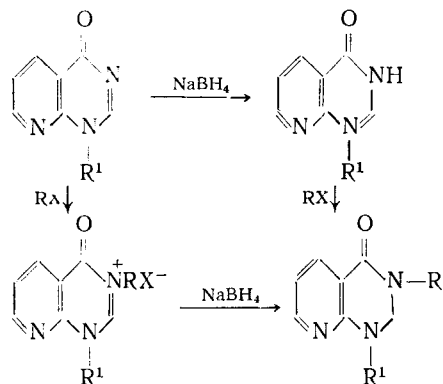
Изучена реакция алкилирования монозамещенных диоксотетрагидропиридопиримидинов и показано, что независимо от алкилирующих агентов, с хорошими выходами получаются 1,3-дизамещенные производные [47, 176—181].



Легко протекает также алкилирование 1-замещенных 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидинов [182—184].

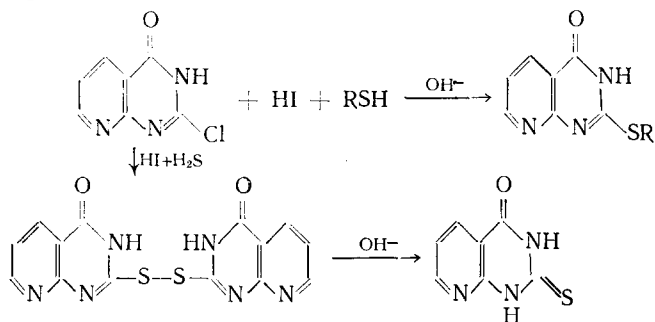
При взаимодействии 1-замещенных 4-оксо-1,4-дигидропиридопиримидинов с алкилгалогенидами и фиакилсульфатами образуются соответствующие соли 3-N-алкилзамещенных, обработке которых боргидридом натрия сопровождается восстановление двойной связи C=N пиримидинового кольца [185]. Эти же авторы [186] предложили другой путь 3-N-алкилирования пиридопиримидинов, суть которого заключается в перво-

начальном восстановлении двойной связи  $C=N$  в исходных пиридопиримидинах с последующим алкилированием полученных соединений.

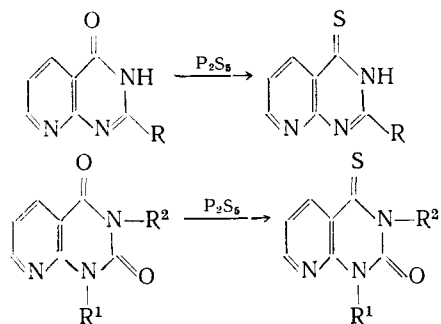


Одной из важных реакций 2-оксо-, 4-оксо- и 2,4-диоксопиридопиримидинов является превращение их под действием хлорокиси фосфора в 2-хлоро-, 4-хлоро- и 2,4-дихлорпроизводные — исходные продукты для синтеза множества производных пиридопиримидинов, полученных путем нуклеофильного замещения атома хлора. Так, при взаимодействии хлорпиридопиримидинов со спиртами, аминами и кетонами получены соответствующие алкокси-, амино- и кетометилпроизводные [32, 187—192].

При взаимодействии 2-хлор-4-оксодигидропиридопиримидина с алкилмеркаптанами в присутствии иодистого водорода получены соответствующие 2-алкилмеркаптопроизводные, в то время как проведение реакции с сероводородом в тех же условиях приводит к образованию дисульфида, который в результате гидролиза превращается в 2-тиопроизводное [193].



4-Оксодигидро- и 2,4-диоксотетрагидропиридопиримидины под действием пентасульфида фосфора с высокими выходами превращаются в соответствующие 4-тиопиридопиримидины [187, 194].

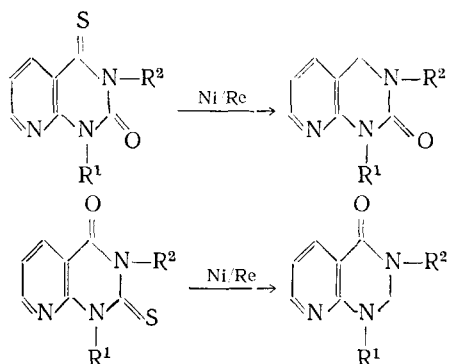


Возможен также переход от тиопиридопиримидинов к оксопиридопиримидинам путем окисления тиогруппы перекисью водорода [195—197].

Тиопроизводные пиридопиримидинов десульфуризуются в присут-

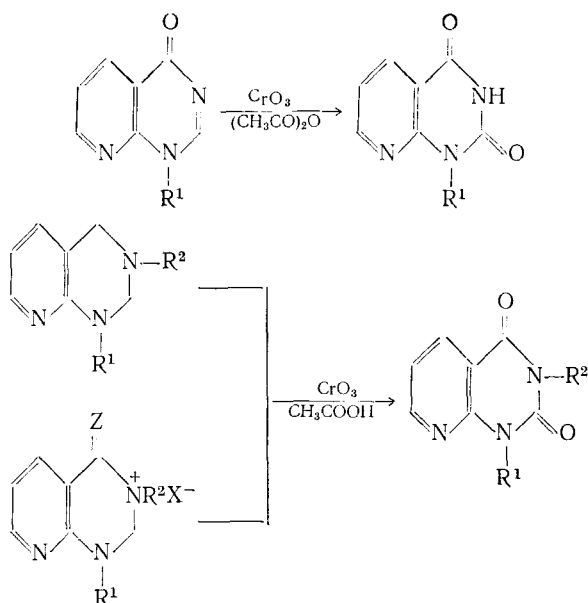


ствии катализатора пикеля Ренея [198, 199].

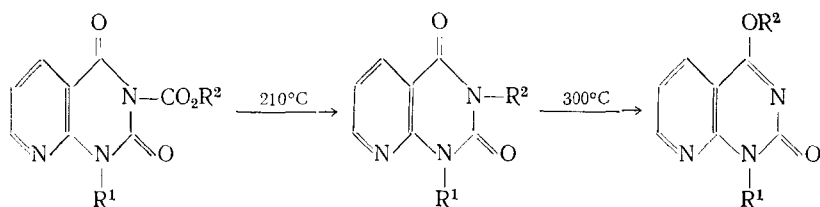


Показано, что 2,4-диаминопиридо[2,3-d]пиримидин под действием 5%-ного водного раствора едкого натра превращается в 2-оксо-4-амино-1,2-дигидропиридопиримидин [91].

2,4-Диоксопиридопиримидины получают при окислении различных производных пиридопиримидинов окисью хрома [200—202].

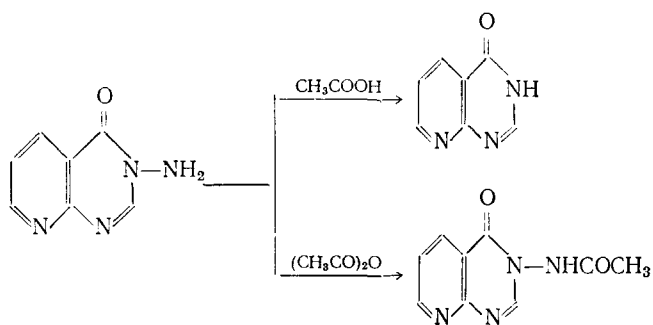


При исследовании декарбоксилирования 2,4-диоксо-3-алкоксикарбо-нитетрагидропиридопиримидинов показано, что в зависимости от температурного режима получают различные продукты. Так, при 210°С образуются соответствующие 3-алкилзамещенные, при повышении же температуры до 300°С алкильная группа перемещается от атома азота в положении 3 пиримидинового кольца к атому кислорода в положении 4 [203, 204].



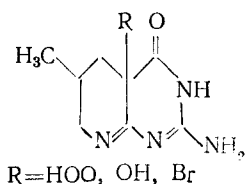
6-Замещенные 5-оксо-8-этил-5,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидины, содержащие 2-метилтио-, 2-метилсульфокси- и 2-хлор-заместители вступают в реакцию замещения с аминами, образуя соответствующие аминопроизводные [101, 121, 205—210].

Показано, что при взаимодействии 3-амино-4-оксо-3,4-дигидропиридопиримидина с амилнитритом в присутствии уксусной кислоты происходит его дезаминирование, а в случае реакции с ангидридом уксусной кислоты — ацилирование аминогруппы [36].

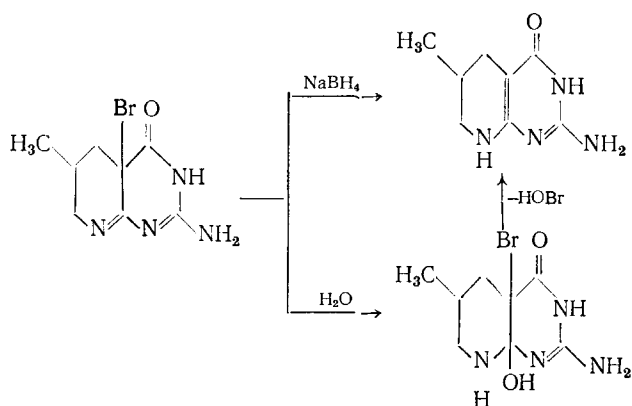


Метильная группа в положении 2 1-замещенных диоксопиридопиримидинов реагирует с ангидридами кислот и с ароматическими альдегидами, образуя соответствующие 2-ацилметил- и 2-стирилпроизводные [211—213].

В работах [214, 215] исследованы различные химические превращения 2-амино-6-метил-4-оксогексагидропиридопиримидина, в частности, позволяющие получать новые производные с ангулярными заместителями:

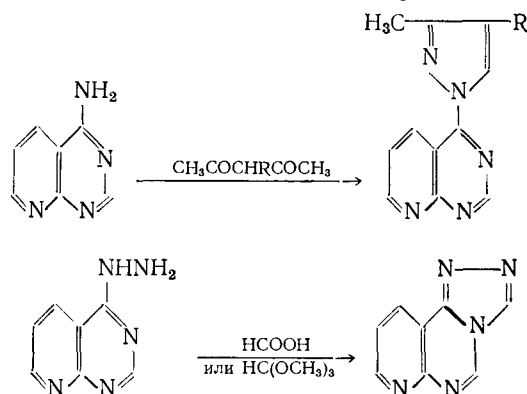


Гексагидропиридопиримидин, содержащий ангулярный атом брома, под действием боргидрида натрия превращается в исходный пиридопиримидин, а при обработке водой происходит реакция присоединения, в результате чего образуется октагидропиридопиримидин с двумя ангулярными заместителями (OH, Br), который легко отщепляет бромоводистую кислоту [215].



Большой интерес представляют химические реакции замещенных пиридопиримидинов за счет заместителей у пиримидинового кольца, приводящие к образованию трициклических систем. Так, конденсацией 4-аминопиридопиримидина с  $\beta$ -дикетонами и 4-гидразинопиридопиримидина с муравьиной кислотой или ее ортоэфиром получены соответствен-

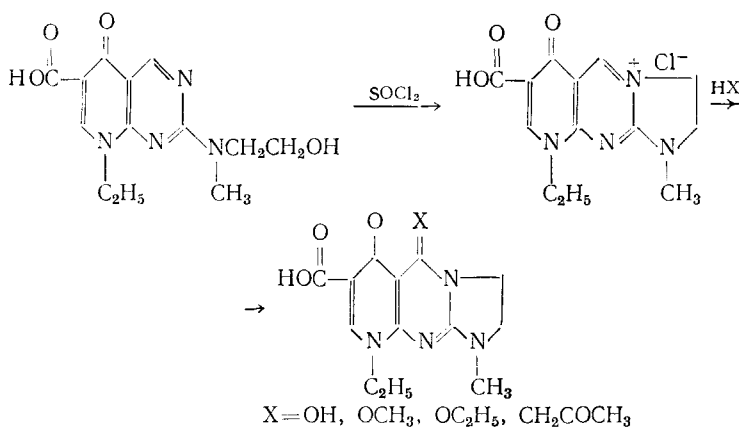
но 4-пиразолил-1- и триазоло[3,4-f], пиридопиримидины [216].



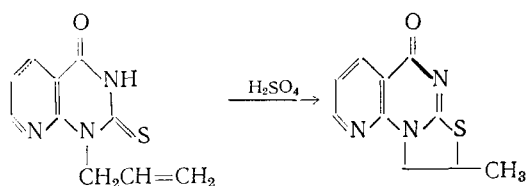
Аналогичным путем получены 1-замещенные 5-оксо[Н]триазоло[3,4-f]пиридопиримидины [217].

К конденсированной трициклической системе пиридо[2,3-d]тетразоло[5,1-f]пиримидину приводит взаимодействие 2-амино-3-(тетразолил-5)-пиридина с ортоэфирами [218, 219].

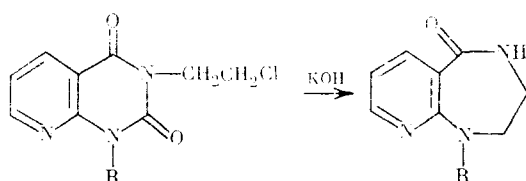
Реакцией 2-(β-оксиэтиламино)замещенного пиридопиримидина с хлористым тионилom синтезирован имидазопиридопиримидин [220].



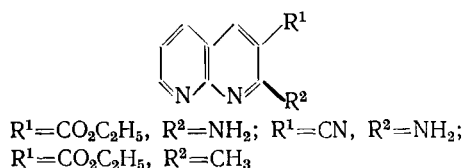
1-Аллил-2-тио-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин в присутствии концентрированной серной кислоты подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием конденсированного тиазолидинопиридопиримидина [85].



Одной из интересных химических реакций 1-замещенных 2,4-диоксо-3-(β-хлорэтил)диоксотетрагидропиридопиримидинов является превращение их в производные пиридо-1,4-дiazепинов под действием спиртового раствора едкого кали [221].

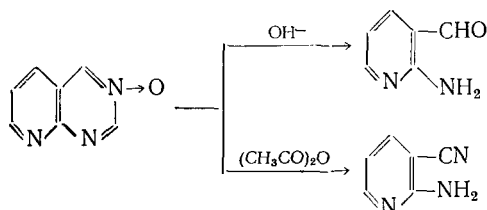


На базе 3-окиси пиридопиримидина осуществлен ряд превращений с этиловым эфиром циануксусной, ацетоуксусной кислоты и динитрилом малоновой кислоты, приводящих к соответствующим 1,8-нафтиридинам [222].

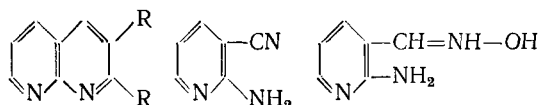


### 3. Реакции, протекающие с раскрытием пиримидинового кольца

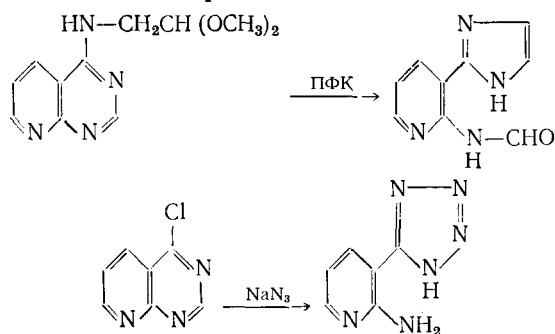
Известно, что раскрытие пиримидинового кольца в пиридо[2,3-d]пиримидинах происходит в присутствии как оснований, так и кислот. В первом случае получают 2-амино-3-карбоксипиридины [87, 223], а во втором — их 2-амино-3-формилпроизводные [151]. К формиламинопиридину приводит также обработка 3-окси пиридопиримидина гидроокисью натрия или калия [222]. В этой же работе описано раскрытие пиримидинового кольца под действием ангидрида уксусной кислоты.



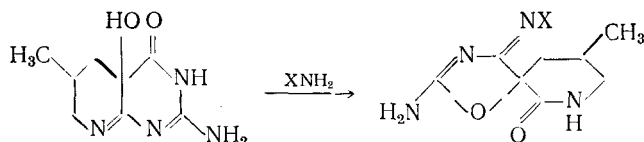
Исследована также конденсация 3-окси пиридопиримидина с кетонами и установлено, что при этом образуется смесь трех соединений со следующими структурами [224]:



Авторы работ [218, 219] изучали раскрытие пиримидинового кольца на примере диметилацетата 4-пиридопиримидиламиноацетальдегида и 4-хлорпиридопиримидина при обработке их соответственно полифосфорной кислотой и азидом натрия.

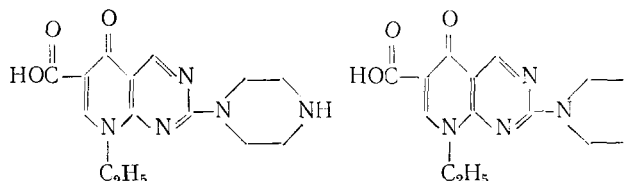


Интересна также конденсация 2-амино-4-оксо-10-оксипроизводного с метоксиамином и семикарбазидом, в результате которой образуются производные спирооксазолопиридинов [215].



#### IV. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

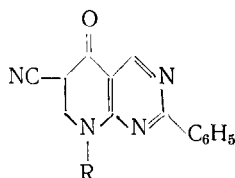
Как отмечалось выше, производные класса пиридо[2,3-d]пиримидинов обладают широким спектром биологического действия, а два представителя применяются в медицинской практике, как лекарственные препараты под названием «пипемидовая кислота» [5, 225—244] и «пиромидьевая кислота» [6, 245—254] в качестве эффективных антибактериальных средств.



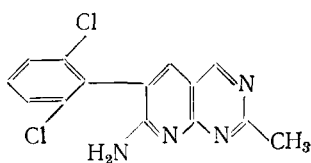
Изучение антибактериальной активности аналогичных производных соединений, содержащих различные заместители в положениях 2, 6 и 8, показало, что при одинаковых заместителях в положениях 2 и 8 наиболее высокую активность представляют соединения с карбоксигруппой в положении 6. Наиболее эффективными соединениями являются пиридопиримидины с этил- и аминогруппами соответственно в положениях 2 и 8 [100, 103, 104, 133—138, 160, 164, 166, 174, 203, 255—260].

Кроме того, некоторые производные этого ряда проявляют противовоспалительную, анальгетическую [206, 261] и гипотензивную активность [149, 205].

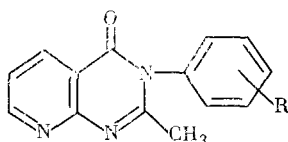
8-Замещенные 5-оксо-2-фенил-6-циан-5,6,7,8-тетрагидропиридопиримидины [128—130] проявляют депрессантное действие на центральную нервную систему.



В ряду 2-замещенных 7-амино-6-арилпроизводных найдено эффективное гипотензивное средство [3, 149, 150]:

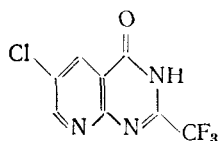


2-Замещенные 4-оксодигидропиридо[2,3-d]пиримидины обладают антиаллергическим [25, 29, 262] и диуретическим действием [26—28, 30, 263—265]. 4-Оксо-2-метил-3-арилдигидропиридопиримидины, содержащие различные заместители в бензольном кольце, являются эффективными ингибиторами ксантиноксидазы [4].

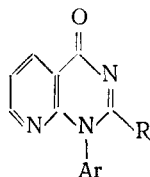


Среди производных 2-алкил(или галогеналкил)-4-оксо-3,4-дигидропиридопиримидинов, содержащих различные заместители в пиридиновом кольце, выявлено 6-хлоро-2-трифторметилпроизводное, обладающее

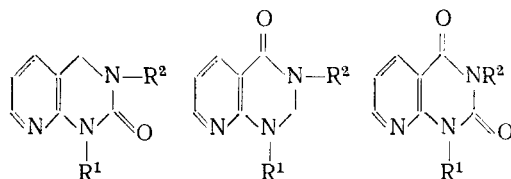
сильным гербицидным действием [2].



1-Арил-4-оксотетрагидропиридопиримидины проявляют диуретическую, гипотензивную, противовоспалительную и транквилизирующую активность [19—21]. 2-Замещенные производные этого ряда являются также анальгетиками и депрессантами [23, 24, 211, 212].

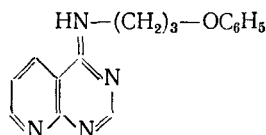


Почти все 2-оксо-[12, 13, 182—184, 209], 4-оксо-[185, 186, 195, 210, 266] и 2,4-диоксо-[41, 51, 54—58, 60—66, 176—181, 196—201] производные 1,3-замещенных тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидинов обладают анальгетическим, противовоспалительным действием и являются депрессантами.



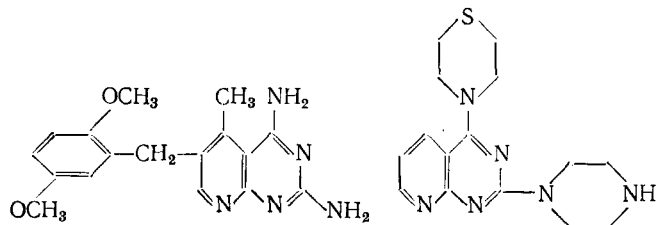
Этими же свойствами обладают 2-тио-4-оксо- и 4-тио-2-оксотетрагидропиридопиримидины [79—82, 194], а некоторые из них проявляют антигистаминную [76] и диуретическую [192] активность.

Если 4-хлорпиридопиримидины являются нейролептиками [187], то синтезированные из них 4-алкокси-(или 4-аминопроизводные) являются спазмолитиками [32, 188]. В этот ряд входит также сильное противогрибковое средство — 4-(3-феноксипропиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин [267].



В ряду 1-замещенных 4,7-диаминопиридопиримидинов имеются эффективные депрессанты [152, 153].

Из производных 2,4-диаминопиридопиримидинов можно выделить два соединения: первое является эффективным ингибитором нескольких ферментов [1], а второе — ингибирует агрегацию тромбоцитов [268].



Антибактериальные свойства обнаружены у некоторых производных пиридопиримидинов, содержащих остаток пенициллановой кислоты [269, 270].

В заключение следует указать, что более глубокое изучение путей синтеза новых производных пиридо[2,3-d]пиримидинов, направленное на разработку других способов или упрощение отдельных стадий существующих методов синтеза, представляет большой теоретический и практический интерес для получения новых, ранее неизвестных биологически активных соединений и лекарственных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Duch D. S., Edelstein M. P., Bowers S. W., Nichol C. A.//Cancer Res. 1982. V. 42. N 18. P. 3987; C. A. 1982. V. 97. 192805.
2. Пат. 3950160 США//С. А. 1976. V. 85. 29577.
3. Bennett L. R., Blankley C. L., Fleming R. W. et al.//J. Med. Chem. 1981. V. 24. P. 382.
4. Kaur S., Raman K., Pandey B. R. et al. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1978. V. 21 (1). P. 103.
5. Negwer M.//Organisch-Chemische Arzneimittel und ihre Synonyma. Berlin: Akademie Verlag. 1978. B. 1. S. 454.
6. Negwer M.//Ibid. S. 452.
7. Adv. Heterocyclic Chemistry/Eds. Katritzky A. R. et al. N. Y.—L.: Acad. Press. 1969. V. 10. P. 149.
8. Пат. 1961326 ФРГ//С. А. 1970. V. 73. 772807.
9. Пат. 2051013 ФРГ//С. А. 1972. V. 76. 113242.
10. Hardmann G. E., Huegi B., Koeter G. et al.//J. Med. Chem. 1974. V. 17. P. 636.
11. Sollhuber-Kretzer M., Troschütz R.//Arch. Pharm. 1983. B. 316. S. 346.
12. Пат. 75 157394 Япония//С. А. 1976. V. 85. 5674.
13. Пат. 58 00429 Япония//С. А. 1983. V. 98. 179411.
14. Кайманакова С. И., Кулешова Е. Ф., Соловьева Н. П., Граник В. Г.//Химия гетероцикл. соединений. 1982. С. 1553.
15. Abdulla M., Essawy A., Deeb A.//Indian J. Chem. B. 1978. V. 16. P. 332.
16. Пятин Б. М., Глушков Р. Г.//Хим.-фарм. журн. 1968. Т. 2. С. 17.
17. Пятин Б. М., Глушков Р. Г.//Там же, 1968. Т. 2. С. 11.
18. Пятин Б. М., Глушков Р. Г.//Там же, 1969. Т. 3. С. 10.
19. Пат. 2356492 ФРГ//С. А. 1974. V. 81. 91566.
20. Пат. 2206101 Франция//С. А. 1975. V. 82. 57720.
21. Osselaere I. P.//Arzneimittel-Forsch. 1975. B. 25. S. 1712; C. A. 1976. V. 84. 121750.
22. Iahie H., Zaher H. A., Seada M., Ishak M. F.//Indian J. Chem., B. 1979. V. 17. N 2. P. 134.
23. Пат. 75 52092 Япония//С. А. 1975. V. 83. 206318.
24. Пат. 75 149699 Япония//С. А. 1976. V. 85. 21422.
25. Пат. 1465353 Великобритания//С. А. 1977. V. 87. 85036.
26. Пат. 73039 ГДР//С. А. 1971. V. 74. 141863.
27. Parish H. A., Gillion R. D., Purcell W. P. et al.//J. Med. Chem. 1982. V. 25. P. 98.
28. Пат. 4361700 США//С. А. 1983. V. 98. 89387.
29. Althuis T. H., Moore P. F., Hess H. I.//J. Med. Chem. 1979. V. 22. P. 44.
30. Osselaere I. P., Lapiere C. L.//Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1974. V. 9, № 3. P. 305; C. A. 1975. V. 82. 16766.
31. Пат. 3962264 США//С. А. 1976. V. 85. 123967.
32. Пат. 2248497 ФРГ//С. А. 1973. V. 79. 18754.
33. Andresen O. R., Pedersen E. B.//Lieb. Ann. Chem. 1982. S. 1012.
34. Пат. 2365302 ФРГ//С. А. 1974. V. 81. 49575.
35. Пат. 3917624 США//С. А. 1976. V. 84. 105635.
36. Stanovnik B., Tisler M.//Groat. Chem. Acta. 1972. V. 44. N 2. P. 243.
37. Debeljak-Suster M., Stanovnik B., Tisler M., Zrimsek Z.//J. Org. Chem. 1978. V. 43. P. 393.
38. Корнева Е. О., Соловьева Н. Н., Граник В. Г.//Химия гетероцикл. соединений, 1978. С. 1671.
39. Пат. 3931178 США//С. А. 1976. V. 84. 105643.
40. Пат. 3931183 США//С. А. 1976. V. 105644.
41. Пат. 75 29599 Япония//С. А. 1975. V. 83. 97367.
42. Пат. 75 116493 Япония//С. А. 1976. V. 85. 5671.
43. Пат. 75 131995 Япония//С. А. 1976. V. 85. 21429.
44. Пат. 75 123693 Япония//С. А. 1976. V. 85. 21424.
45. Пат. 75 25593 Япония//С. А. 1975. V. 83. 179096.
46. Пат. 75 100083 Япония//С. А. 1976. V. 84. 31113.
47. Пат. 2446323 ФРГ//С. А. 1975. V. 83. 43375.
48. Пат. 75 73996 Япония//С. А. 1976. V. 84. 44122.
49. Пат. 75 116492 Япония//С. А. 1976. V. 84. 121884.
50. Пат. 59 03479 Япония/С. А. 1984. V. 101. 7188.
51. Пат. 58 02950 Япония//С. А. 1983. V. 98. 215612.
52. Михальс А. И., Кожевников Ю. В., Коншин М. Е.//Тр. Перм. с.-х. ин-та. 1976. № 118. С. 57/РЖХим. 1976. 23Ж223.
53. А. С. 525686 СССР//Б. И. 1976. № 13. С. 60.
54. Пат. 75 160296 Япония//С. А. 1976. V. 85. 78152.

55. Пат. 75 131993 Япония//С. А. 1976. V. 84. 150655.
56. Пат. 75 131994 Япония//С. А. 1976. V. 85. 33066.
57. Пат. 75 93991 Япония//С. А. 1976. V. 84. 59527.
58. Пат. 75 83394 Япония//С. А. 1976. V. 84. 44128.
59. Brunel S., Montginoul C., Torreilles E., Giral L.//J. Heterocycl. Chem. 1980. V. 17. 235.
60. Пат. 81 164190 Япония//С. А. 1982. V. 96. 142885.
61. Пат. 75 137996 Япония//С. А. 1976. V. 84. 90171.
62. Пат. 75 142598 Япония//С. А. 1976. V. 164829.
63. Пат. 5802953 Япония//С. А. 1983. V. 98. 215613.
64. Пат. 75 105695 Япония//С. А. 1976. V. 84. 44131.
65. Пат. 75 25590 Япония//С. А. 1975. V. 83. 206312.
66. Пат. 75 157393 Япония//С. А. 1976. V. 85. 5675.
67. Wamhoff H., Lichtenhaler L.//Chem. Ber. 1978. B. 111. S. 2297.
68. Пат. 3887550 США//С. А. 1975. V. 83. 147504.
69. Takahata H., Nakano M., Tomiguchi A., Yamazaki T.//Heterocycles. 1982. V. 17 (Spec. Issue). P. 413.
70. Takahata H., Tomiguchi A., Nakano M., Yamazaki T.//Synthesis. 1982. P. 154.
71. Takahata H., Nakano M., Yamazaki T.//Ibid. 1983. P. 225.
72. Пат. 3734921 США//С. А. 1973. V. 79. 42525.
73. Пат. 3828038 США//С. А. 1974. V. 81. 136171.
74. Dornow A., Wille D.//Chem. Ber. 1965. B. 98. S. 505.
75. Dave C. G., Shah P. R., Desai V. B., Srinivasan S.//Indian J. Pharm. Sci. 1982. V. 44. № 4. P. 83.
76. Dave C. G., Shah P. R., Desai V. B., Srinivasan S.//Indian J. Chem. B. 1982. V. 21. P. 750.
77. Stanovnik B., Tisler M.//Synthesis 1972. P. 308.
78. Capuano L., Ebner W., Schrepfer J.//Chem. Ber. 1970. B. 103. S. 82.
79. Пат. 75 140490 Япония//С. А. 1976. V. 85. 21425.
80. Пат. 2450655 ФРГ//С. А. 1975. V. 83. 131630.
81. Пат. 81 164189 Япония//С. А. 1982. V. 96. 162729.
82. Пат. 76 82297 Япония//С. А. 1977. V. 86. 55478.
83. Пат. 77 73897 Япония//С. А. 1978. V. 88. 6229.
84. Пат. 77 07995 Япония//С. А. 1977. V. 87. 53364.
85. Sladowska H., Zawisza T.//Farmaco. Ed. sci. 1982. V. 37. P. 247.
86. Sawisza T., Siwinska B., Sladowska H., Jakobiec T.//Ibid. 1982. V. 37. P. 266.
87. Sladowska H., Zawisza T.//Ibid. 1982. V. 37. P. 259.
88. Kosik D., Kristian P., Gonda I., Dandarova E.//Coll. Czech. Chem. Commun. 1983. V. 48. P. 3315.
89. Coppola G. M., Shapiro M. I.//J. Heterocycl. Chem. 1981. V. 18. P. 495.
90. DeGraw J. I., Tagawa H.//Ibid. 1982. V. 19. P. 1461.
91. Taulor E. C., Dumas D. I.//J. Org. Chem. 1981. V. 46. P. 1394.
92. Victory P., Iover I. M., Nomen R.//Atinidad. 1981. V. 38. P. 497.
93. Schoffstall A. M.//J. Org. Chem. 1971. V. 36. P. 2385.
94. Takahata H., Nakajima T., Yamazaki T.//Synthesis. 1983. P. 226.
95. Vercek B., Leban I., Stanovnik B., Tisler M.//J. Org. Chem. 1975. V. 44. P. 1695.
96. Vercek B., Leben I., Stanovnik B., Tisler M.//Heterocycles. 1978. V. 9. P. 1327.
97. Kobayashi S.//Bull. Chem. Soc. Jap. 1973. V. 46. P. 2835.
98. Morita K., Kobayashi S., Shimadzu H., Ochiai M.//Tetrahedron Lett. 1970. P. 861.
99. Nishigaki S., Ogiwara K., Senga K. et al.//Chem. Pharm. Bull. 1970. V. 18. P. 1385.
100. Пат. 73 91093 Япония//С. А. 1974. V. 81. 37572.
101. Пат. 72 12351 Япония//С. А. 1973. V. 77. 34553.
102. Пат. 71 16754 Япония//С. А. 1971. V. 75. 49131.
103. Пат. 2544369 ФРГ//С. А. 1976. V. 85. 21443.
104. Пат. 3992380 США//С. А. 1977. V. 86. 89874.
105. Singh B., Leshner G. Y.//J. Heterocycl. Chem. 1982. V. 19. P. 1581.
106. Пат. 73 08800 Япония//С. А. 1973. V. 78. 111353.
107. Пат. 74 42696 Япония//С. А. 1975. V. 82. 4295.
108. Tominaga Y., Kohra S., Okuda H. et al.//Chem. Pharm. Bull. 1984. V. 32. P. 122.
109. Ogura H., Sakaguchi M.//Chem. Lett. 1972. P. 657.
110. Broom A. D., Shim I. L., Anderson G. L.//J. Org. Chem. 1976. V. 41. P. 1095.
111. Tamura Y., Sakaguchi T., Kawasaki T., Kita Y.//Heterocycles. 1975. V. 3. P. 183.
112. Remp W., Junek H.//Monatsch. Chem. 1973. B. 104. S. 1101.
113. Junek H., Wrtlik L.//Ibid. 1970. B. 101. S. 1130.
114. Wawzonek S.//J. Org. Chem. 1976. V. 41. P. 3149.
115. Yonaga F., Koga M., Nagamatsu T.//Synthesis. 1983. P. 75.
116. Грациштейн Э. Э., Станкевич Э. И., Дубур Г. Я.//Химия гетероцикл. соединений. 1972. С. 422.
117. Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H.//Chem. Pharm. Bull. 1982. V. 30. 2410.
118. Пат. 3326118 ФРГ//С. А. 1984. V. 101. 7184.
119. Temple C., Elliott R. D., Montgomery I. A.//J. Org. Chem. 1982. V. 47. P. 761.
120. Пат. 79 81299 Япония//С. А. 1980. V. 92. 94418.
121. Пат. 77 151196 Япония//С. А. 1978. V. 88. 136668.
122. Heber D.//Arch. Pharm. 1983. V. 316. P. 55.
123. Пат. 81 99480 Япония//С. А. 1981. V. 95. 220080.
124. Пат. 58 85887 Япония//С. А. 1983. V. 99. 139962.



125. Пат. 58 46085 Япония//С. А. 1983. V. 99. 175802.
126. Hirota K., Kitade Y., Senda S.//Heterocycles. 1980. V. 14. P. 407.
127. Hirota K., Kitade Y., Senda S. et al.//J. Org. Chem. 1981. V. 46. P. 846.
128. Пат. 3641027 США//С. А. 1972. V. 76. 127008.
129. Пат. 3732226 США//С. А. 1973. V. 79. 32081.
130. Пат. 3843645 США//С. А. 1975. V. 82. 43455.
131. Pesson M., Chabassier S.//Compt. rend. C. 1974. T. 279. P. 413.
132. Santilli A. A., Wanser S. V., Kim D. H., Scotese A. C.//J. Heterocycl. Chem. 1975. V. 12. P. 311.
133. Pesson M., Antoine M., Chabassier S. et al.//Compt. rend. C. 1974. T. 278. P. 717.
134. Пат. 2338325 ФРГ//С. А. 1974. V. 80. 120990.
135. Pesson M., Antoine M., Chabassier S. et al.//Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1974. V. 9. P. 585; С. А. 1975. V. 83. 9978.
136. Пат. 3886159 США//С. А. 1975. V. 83. 131626.
137. Пат. 2715675 ФРГ//С. А. 1978. V. 88. 50912.
138. Пат. 2903850 ФРГ//С. А. 1981. V. 95. 43152.
139. Guo H., Yu Z., Su S. et al.//Yaoxue Xuebao 1983. V. 13. P. 185; С. А. 1983. V. 99. 70673.
140. Пат. 75 58095 Япония//С. А. 1975. V. 83. 193364.
141. Пат. 75 5939 Япония//С. А. 1975. V. 83. 179099.
142. Пат. 80141485 США//С. А. 1981. V. 94. 156960.
143. Пат. 4215216 США//С. А. 1981. V. 94. 65719.
144. Пат. 4301281 США//С. А. 1982. V. 97. 23815.
145. А. с. 554675 СССР//Б. И. 1977. № 35. С. 209.
146. Граник В. Г., Марченко Н. Б., Глушков Р. Г.//Химия гетероцикл. соединений. 1978. С. 1549.
147. Пат. 498856 Испания//С. А. 1982. V. 97. 55829.
148. Пат. 1171218 Великобритания//С. А. 1970. V. 72. 66973.
149. Пат. 18151 Европейский С. А. 1981. V. 94. 156959.
150. Пат. 4271164 США//С. А. 1981. V. 95. 115588.
151. Eyens G., Caluwe P.//J. Org. Chem. 1975. V. 40. P. 1438.
152. Пат. 3725405 США//С. А. 1973. V. 78. 159651.
153. Пат. 3795674 США//С. А. 1974. V. 80. 120994.
154. Su T. L., Watanabe K. A.//J. Heterocycl. Chem. 1982. V. 19. P. 1261.
155. El-Hashash M., Mahmoud M., El-Fiky H.//Rev. Roum. Chim. 1979. V. 24. P. 1191.
156. Mallory W. R., Morrison R. W., Styles V. L.//J. Org. Chem. 1982. V. 47. P. 667.
157. Чудчук В. А., Власова Н. Н.//Химия гетероцикл. соединений. 1977. С. 1484.
158. Schulte K. E., Weissenborn V., Tittel G. L.//Chem. Ber. 1970. B. 103. S. 1250.
159. Пат. 74 444000 Япония//С. А. 1974. V. 81. 77954.
160. Пат. 75 04097 Япония//С. А. 1975. V. 83. 114475.
161. Пат. 78 18600 Япония//С. А. 1978. V. 89. 24351.
162. Европейский пат. 31120//С. А. 1981. V. 95. 187291.
163. Пат. 81 97287 Япония//С. А. 1981. V. 95. 203995.
164. Пат. 73 92398 Япония//С. А. 1974. V. 81. 37568.
165. Пат. 76 54594 Япония//С. А. 1977. V. 86. 43731.
166. Pesson M., Antoine M., Chabassier S. et al.//Eur. J. Med. Chem.—Chim. Ther. 1974. V. 9. P. 591; С. А. 1975. V. 83. 9979.
167. Пат. 79 81298 Япония//С. А. 1980. V. 92. 94417.
168. Пат. 77 151195 Япония//С. А. 1978. V. 88. 136667.
169. Пат. 75 04098 Япония//С. А. 1975. V. 83. 114461.
170. Пат. 80 36436 Япония//С. А. 1980. V. 93. 132509.
171. Пат. 76 32595 Япония//С. А. 1976. V. 85. 78160.
172. Пат. 76 54595 Япония//С. А. 1977. V. 86. 29864.
173. Пат. 76 32596 Япония//С. А. 1976. V. 85. 78162.
174. Пат. 75 14696 Япония//С. А. 1975. V. 83. 114474.
175. Matsumoto I., Mishio S., Minami S.//J. Heterocycl. Chem. 1979. V. 16. P. 1169.
176. Пат. 75 96596 Япония//С. А. 1975. V. 83. 206323.
177. Пат. 75 93992 Япония//С. А. 1976. V. 84. 90169.
178. Пат. 75 10085 Япония//С. А. 1976. V. 84. 59524.
179. Пат. 75 100088 Япония//С. А. 1976. V. 84. 150651.
180. Пат. 75 100087 Япония//С. А. 1976. V. 84. 44117.
181. Пат. 75 154291 Япония//С. А. 1976. V. 85. 33067.
182. Пат. 76 41392 Япония//С. А. 1977. V. 86. 298861.
183. Пат. 76 13794 Япония//С. А. 1976. V. 85. 21440.
184. Пат. 57 60352 Япония//С. А. 1982. V. 98. 198265.
185. Пат. 76 16693 Япония//С. А. 1976. V. 85. 108661.
186. Пат. 75 83393 Япония//С. А. 1976. V. 84. 59534.
187. Osselaere J. P.//J. Pharm. Belg. 1974. V. 29. P. 145.
188. Osselaere J. P., Lapiere C. L.//Ann. Pharm. France 1974. V. 32. P. 575.
189. Higashino T., Hayashi E.//Chem. Pharm. Bull. 1970. V. 18. P. 1457.
190. Пат. 2014978 ФРГ//С. А. 1972. V. 76. 34281.
191. Пат. 2038035 ФРГ//С. А. 1972. V. 76. 127007.
192. Miyake A., Oka Y., Yurigi S.//Takeda Kenkyusho Ho. 1974. V. 33. P. 155; С. А. 1975. V. 82. 31299.
193. Пат. 1962057 ФРГ//С. А. 1971. V. 75. 63811.
194. Пат. 75 58098 Япония//С. А. 1975. V. 83. 164221.

195. Пат. 2523730 ФРГ//С. А. 1976. V. 85. 33068.
196. Пат. 75 32199 Япония//С. А. 1975. V. 83. 16422.
197. Пат. 75 11649 Япония//С. А. 1976. V. 84. 105633.
198. Пат. 76 122092 Япония//С. А. 1977. V. 87. 6016.
199. Пат. 76 146496 Япония//С. А. 1977. V. 87. 53354.
200. Пат. 75 82094 Япония//С. А. 1975. V. 83. 193376.
201. Пат. 75 100084 Япония//С. А. 1976. V. 84. 31114.
202. Пат. 75 100081 Япония//С. А. 1976. V. 84. 17415.
203. Пат. 75 142956 Япония//С. А. 1976. V. 84. 121895.
204. Пат. 75 100089 Япония//С. А. 1976. V. 84. 74295.
205. Пат. 2341146 ФРГ//С. А. 1974. V. 80. 133474.
206. Пат. 3770742 США//С. А. 1974. V. 80. 48032.
207. Пат. 75 111095 Япония//С. А. V. 84. 44140.
208. Пат. 7503113 Нидерланды//С. А. 1976. V. 84. 150659.
209. Пат. 74 11719 Япония//С. А. 1974. V. 81. 9155.
210. Пат. 2264016 Франция//С. А. 1976. V. 84. 105640.
211. Пат. 77 07993 Япония//С. А. 1977. V. 87. 68419.
212. Пат. 77 83496 Япония//С. А. 1978. V. 88. 6931.
213. Kassem M. G., Soliman F. S.//Monatsh. Chem. 1983. B. 114. S. 1197.
214. Moad G., Luthy C. L., Benkovic P. A., Benkovic S. I.//Tetrahedron Lett. 1978. P. 2271.
215. Moad G., Luthy C. L., Benkovic P. A., Benkovic S. I.//J. Amer. Chem. Soc. 1979. V. 101. P. 6068.
216. Godefroy M. L., Queguiner G., Pastour P.//J. Heterocycl. Chem. 1973. V. 10. P. 1077.
217. Пат. 77 85194 Япония//С. А. 1978. V. 88. 50908.
218. Petrie A., Tisler M., Stanovik B.//Monatsh. Chem. 1983. B. 114. S. 615.
219. Godefroy L., Decormeille A., Queguiner G., Pastour P. Compt. rend. C. 174. T. 278. P. 1421.
220. Matsumoto I., Minamida A., Minami S.//Yakugaku Zasshi. 1980. V. 100. P. 1187; C. A. 1981. V. 94. 156859.
221. Пат. 76 36485 Япония//С. А. 1976. V. 85. 177504.
222. Higashino T., Hayashi E.//Chem. Pharm. Bull. 1973. V. 21. P. 2643.
223. Пат. 79 24877 Япония//С. А. 1979. V. 91. 39342.
224. Higashino T., Suzuki K., Hayashi E.//Chem. Pharm. Bull. 1975. V. 23. P. 2939.
225. Пат. 75 13395 Япония//С. А. 1976. V. 84. 17423.
226. Inoue S., Tanaka T., Mitsuhashi S.//Chemotherapy. 1975. V. 23. P. 2639; C. A. 1976. V. 84. 116321.
227. Goto S., Dogasaki I., Kaneko Y. et al.//Chemotherapy. 1975. V. 23. P. 2640; C. A. 1976. V. 84. 144753.
228. Imamura H., Watanobbe K., Kobata S. et al.//Chemotherapy, 1975. V. 23. P. 2668; C. O. 1976. V. 84. 130853.
229. Matsuno Y., Schji Y., Shimizi M.//Ibid. 1975. V. 23. P. 2671; C. A. 1976. V. 84. 144874.
230. Shimada J., Matsumoto F., Saito A. et al.//Ibid. 1975. V. 23. P. 2685; C. A. 1976. V. 84. 144529.
231. Hashimoto M., Morino N., Miyaraki H., Kagemoto A.//Ibid. 1975. V. 23. P. 2693; C. A. 1976. V. 84. 159460.
232. Shimizu K., Konno M., Fukau A.//Ibid. 1975. V. 23. P. 2707; C. A. 1976. V. 84. 144458.
233. Shimazu K., Okuzumi K., Kumada T.//Ibid. 1975. V. 23. P. 2717; C. A. 1976. V. 84. 144525.
234. Shimizu M., Nakamura S., Kurobe N., Takase Y.//Ibid. 1975. V. 23. P. 2724; C. A. 1976. V. 84. 144526.
235. Kadokawa T., Nakamura S., Shimizu M., Yamamoto K.//Ibid. 1975. V. 23. P. 2730; C. A. 1976. V. 84. 144873.
236. Senda H., Fujimoto S., Ohishi K., Tatsami H.//Ibid. 1975. V. 23. P. 2734; C. A. 1976. V. 84. 159675.
237. Ishijama S., Nakayama I., Iwamoto H. et al.//Ibid. 1975. V. 23. P. 2906; C. A. 1976. V. 84. 145000.
238. Yoshihito B., Kawada Y., Wishiura T.//Ibid. 1975. V. 23. P. 3039; C. A. 1976. V. 84. 144524.
239. Nishimura K., Nanto T., Terada Y. et al.//Iyakuhiin Kenkyu 1976. V. 7. P. 330; C. A. 1978. V. 88. 130990.
240. Montay G., Vigouroux M., Roruet F., Reynier M.//Therapie. 1977. V. 32. P. 553; C. A. 1978. V. 88. 182305.
241. E[thymiou M. L., Jouglard I., Fabre M. et al.//Bull. Med. Leg. Toxicol. 1978. V. 21. P. 539; C. A. 1979. V. 91. 134865.
242. Amato A., Gagliardi L., Chiavarelli V.//Riv. Tossicol. Sper. Clin. 1979. V. 9. P. 29; C. A. 1981. V. 94. 167196.
243. Wehrspann P.//Therapiewoche. 1980. V. 30. 111; C. A. 1980. V. 92. 158283.
244. Пат. 58 15 978 Япония//С. А. 1983. V. 99. 53783.
245. Minami S., Shono T., Matsumoto J.//Chem. Pharm. Bull. 1971. V. 19. P. 1426.
246. Minami S., Shono T., Matsumoto J.//Chem. Pharm. Bull. 1971. V. 19. P. 1482.
247. Пат. 2448567 ФРГ//С. А. 1975. V. 83. 152365.
248. Sekine Y., Miyamoto M., Utsui Y. et al.//Proc. Symp. Drugmetb. Action. IV. 1972 (Publ. 1973). P. 175; C. A. 1976. V. 85. 13617.

249. *Sekine Y., Miyamoto M., Hashimoto M., Nakamura K.*//Xenobiotica. 1976. V. 6. P. 185; C. A. 19. V. 85. 56469.
250. Пат. 76 32597 Япония//C. A. 1976. V. 85. 7816.
251. *Greenwood D.*//J. Appl. Bacteriol. 1978. V. 44. P. 191; C. A. 1978. V. 89. C. 70735.
252. *Katae H., Kono K., Takase Y. et al.*//J. Fish. Dis. 1979. V. 2. P. 321; C. A. 1979. V. 91. 186472.
253. *Girardi C., Guled H. A.*//Atti Soc. Ital. Buiatria. 1978. (Pbul. 1979). P. 367; C. A. 1980. V. 92. 157824.
254. Пат. 79 16096 Япония//C. A. 1980. V. 93. 46709.
255. Пат. 74 11397 Япония//C. A. 1975. V. 82. 112094.
256. Пат. 74 11396 Япония//C. A. 1975. V. 82. 112095.
257. Пат. 74 42695 Япония//C. A. 1975. V. 82. 4288.
258. *Matsumoto J., Minami S.*//J. Med. Chem. 1975. V. 18. P. 74.
259. *Pesson M., Antoine M., Girard P. et al.*//Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1975. V. 10. P. 567; C. A. 1976. V. 84. 164712.
260. *Rujer C., Schwarz K.*//Ibid. 1977. V. 12. P. 236; C. A. 1977. V. 87. 135244.
261. Пат. 76 139633 Япония//C. A. 1977. V. 87. 23318.
262. Пат. 4044134 США//C. A. 1977. V. 87. 168090.
263. *Osselaere I. P.*//Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1974. V. 9. P. 310; C. A. 1975. V. 82. 1187760.
264. *Fossioh J., Osselaera J. P.*//J. Pharm. Belg. 1976. V. 31. P. 51.
265. *Pohemann H., Pfelfer S.*//Pharmazie. 1975. B. 30. S. 770.
266. Пат. 75 95993 Япония//C. A. 1976. V. 84. 121882.
267. Пат. 80 108806 Япония//C. A. 1981. V. 94. 1068.
268. *Deutch E.*//Excerpta Med. Int. Congr. Ser. 1975. N 375 (platelets, Proc. Int. Symp. Blood platelets. 1974). P. 315; C. A. 1976. V. 84. 115956.
269. Пат. 2729661 ФРГ//C. A. 1978. V. 88. 121171.
270. Пат. 78 23998 Япония//C. A. 1978. V. 89. 43406.

Институт тонкой органической химии  
им. А. Л. Миндзояна АН АрмССР, Ереван