

# Пиридопиридины

В.П.Литвинов, С.В.Роман, В.Д.Дяченко

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук  
119992 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095) 135 – 5328

Луганский государственный педагогический институт им. Т.Г.Шевченко  
348011 Луганск, ул. Оборонная, 2, Украина, факс (064) 255 – 3127

Систематизированы и проанализированы работы последних 15 лет по методам синтеза пяти изомерных пиридопиридинов — 1,5-, 1,6-, 1,7-, 2,6- и 2,7-нафтиридинов, — их химическим свойствам и биологической активности.  
Библиография — 223 ссылки.

## Оглавление

I. Введение	345
II. 1,5-Нафтиридины	345
III. 1,6-Нафтиридины	348
IV. 1,7-Нафтиридины	357
V. 2,6-Нафтиридины	360
VI. 2,7-Нафтиридины	361

## I. Введение

Пиридопиридины (диазанафталины, нафтиридины) — конденсированные гетероциклические системы, содержащие два атома азота в соседних кольцах. Интерес к производным нафтиридинов обусловлен широчайшим спектром их биологической активности. Их используют для диагностики и лечения различных заболеваний человека, в том числе ВИЧ-инфекции, в сельском хозяйстве, в животноводстве для борьбы с экзо- и эндопаразитами, в качестве консервантов и ингредиентов смазочно-охлаждающих жидкостей при обработке металлов, в качестве лигандов в аналитической химии и т.д.

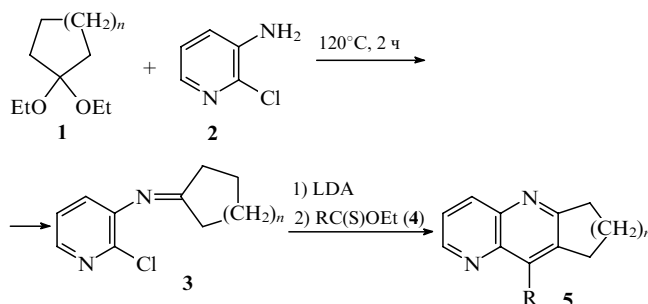
Общие методы синтеза нафтиридинов, а также их строение и физико-химические свойства рассмотрены нами ранее.<sup>1</sup> В данном обзоре обсуждены пять изомерных пиридопиридинов — 1,5-, 1,6-, 1,7-, 2,6- и 2,7-нафтиридины: их методы синтеза, химические свойства и биологическая активность. Для удобства восприятия материал систематизирован по отдельным типам изомерных нафтиридинов.

## II. 1,5-Нафтиридины

Основным синтетическим подходом к построению 1,5-нафтиридиновой системы является конденсация производ-

ных 3-аминопиридина с дикарбонильными соединениями и последующая внутримолекулярная реакция под действием кислотных катализаторов между пиридиновым кольцом и терминальной карбонильной группой с образованием связи C—C. Этот подход лежит в основе хорошо известных синтезов Скраупа, Фридлендера, Кнорра и т.п.<sup>1</sup> В качестве субстратов в этой реакции успешно используют аминопроизводные пиридина,<sup>2</sup> индола<sup>3–6</sup> и хинуклидина,<sup>7</sup> а также оксимы изохинолинового ряда<sup>8–10</sup> и замещенные анилины.<sup>11</sup>

В отличие от этого конденсация диэтилацеталей циклоалканов **1** с 3-амино-2-хлорпиридином (**2**) дает азометины **3**, последовательная обработка которых диизопропиламидом лития (LDA) и тиоэфрами **4** приводит к арил(гетарил)цикло(пента–окта)[b][1,5]нафтиридинам **5**.<sup>2</sup>



$n = 1-4$ ;  $R = \text{Ar, Het.}$

В синтезе производных индоло[3,2,1-de][1,5]нафтиридинов широко используют триптами, триптофан и их производные. Так, кипячение триптамина (**6**) с 2-формилбензойной кислотой (**7**) в спирте с последующим добавлением в реакционную смесь концентрированной соляной кислоты приводит к хлоргидрату гексагидробензо[*h*]индоло[3,2,1-de][1,5]нафтиридина (**8**), который послужил исходным веществом в синтезе соединений **9**, **10**, применяемых при кислородной недостаточности.<sup>3</sup>

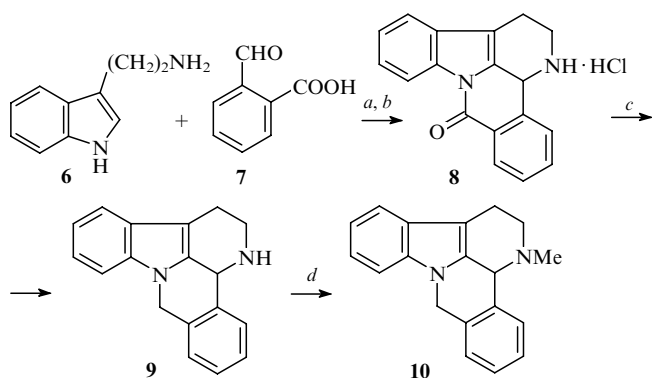
**В.П.Литвинов.** Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химии гетерофункциональных соединений ИОХ РАН. Телефон: (095)135 – 8837.

**С.В.Роман.** Аспирант ЛГПИ. Телефон: (064)253 – 8394.

**В.Д.Дяченко.** Доктор химических наук, заведующий кафедрой химии ЛГПИ. Телефон: (064)253 – 8394.

Область научных интересов авторов: химия гетероциклических и биологически активных соединений.

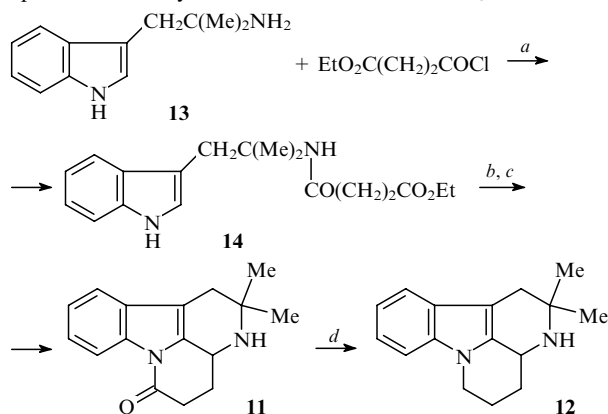
Дата поступления 27 июля 2000 г.



a) EtOH,  $\Delta$ , 2.5 ч; b) HCl; c)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ;

d) 37%-ный  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , AcOH, MeCN,  $20^\circ\text{C}$ , 2 ч.

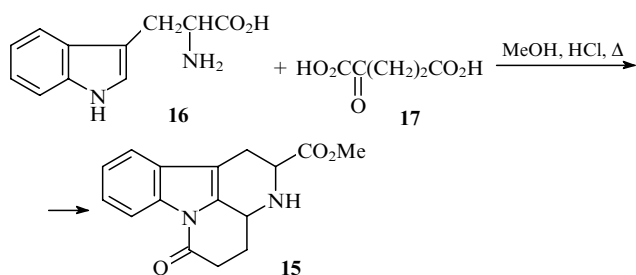
При церебрально-васкулярной и кислородной недостаточности используют также производные 1,5-нафтиридинов **11**, **12**, полученные из  $\alpha,\alpha$ -диметилтриптамина (**13**) и этилового эфира 3-хлоркарбонилпропионовой кислоты. Циклизацию интермедиата **14** осуществляют действием  $\text{POCl}_3$  и  $\text{KBH}_4$ .<sup>4</sup>



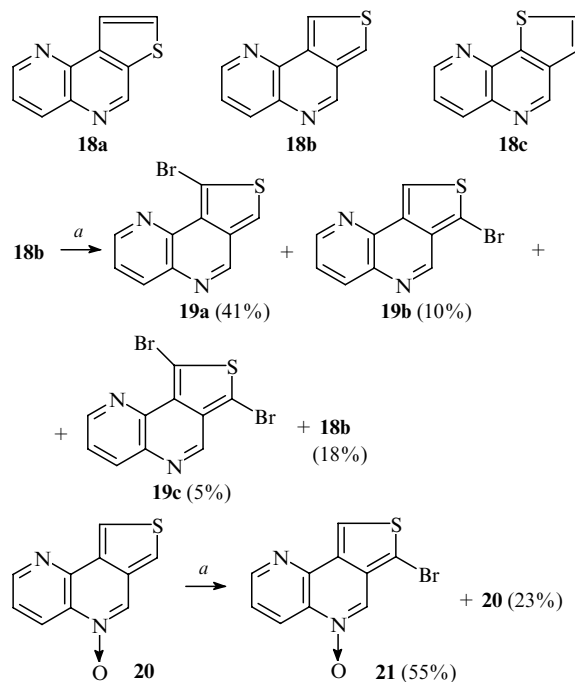
a) Py,  $20^\circ\text{C}$ , 1 ч; b)  $\text{POCl}_3$ ; c)  $\text{KBH}_4$ , EtOH – AcOH (5 : 1);

d)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ .

Индолонифтиридин **15** получают циклоконденсацией триптофана (**16**) с 2-оксоглутаровой кислотой (**17**) при кипячении в метаноле в присутствии HCl.<sup>10</sup>

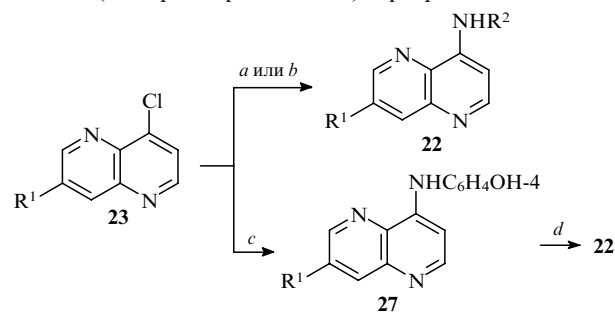


Изучению химических свойств 1,5-нафтиридинов и возможности их использования для получения биологически активных соединений посвящено большое число работ. В частности, изучено бромирование трех изомерных тиено[с][1,5]нафтиридинов **18a–c** и их *N*-оксидов пербромидом тетрабутиламмония или бромом в присутствии  $\text{SOCl}_2$ .<sup>12</sup> При этом региоселективность реакции увеличивается при использовании *N*-оксидов. Так, при бромировании тиенонафтиридина **18b** пербромидом тетрабутиламмония образуется смесь галогенпроизводных **19a–c**, а при бромировании его *N*-оксида **20** в тех же условиях получен бромид **21** с выходом 55% (23% исходного соединения не прореагировало).<sup>12</sup>

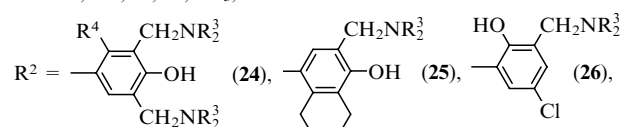


a) 1.2 экв.  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}_3^-$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ .

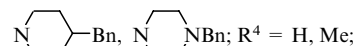
Один из основных методов, используемых в последнее время в синтезе биологически активных 1,5-нафтиридинов, основан на реакциях замещения галогена в положении 4 нафтиридинового цикла.<sup>13–23</sup> Так, замещенные 1,5-нафтиридин-4-иламины **22** получены при взаимодействии 4-хлор-1,5-нафтиридинов **23** с аминофенолами **24–26**<sup>13–15</sup> или реакцией Манниха 8-(4-гидроксифениламино)нафтиридинов **27**.<sup>16, 17</sup>



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{CF}_3$ ;



$(\text{NR}_2^3 = \text{NEt}_2, \text{NPr}_2, \text{NHBU}^t, \text{N-methylpiperidine}, \text{N-methylpiperazine}, \text{N-methylpiperidine-2-yl}, \text{N-methylpiperazine-2-yl})$

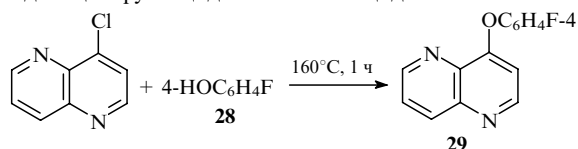


a)  $\text{H}_2\text{NR}^2$ , MeOH (EtOH), HCl,  $\Delta$ ; b)  $\text{AcNHR}^2$ , MeOH (EtOH), HCl,  $\Delta$ ; c) 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>·HCl, MeOH,  $\Delta$ ; d)  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{HNR}_2^3$ , EtOH,  $\Delta$ .

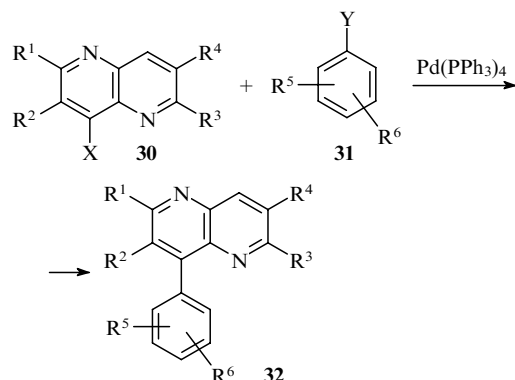
Соединения типа **22** проявляют противомаларийную активность как *in vitro*, так и *in vivo*, которая менее выражена при  $\text{R}^1 = \text{Br}; \text{CF}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}$ .<sup>14, 15</sup>

Описан синтез (7-Бром-1,5-нафтиридин-4-ил)(пиперидин-2'-ил)метанола — потенциального противомаларийного препарата нового типа — в четыре стадии, исходя из 4,7-дибром-1,5-нафтиридина.<sup>22</sup>

Взаимодействием 4-хлор-1,5-нафтиридина с 4-фторфенолом (**28**) получен 4-(4-фторфенокси)-1,5-нафтиридин (**29**), обладающий фунгицидной и инсектицидной активностью.<sup>23</sup>

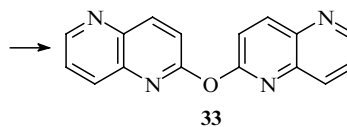
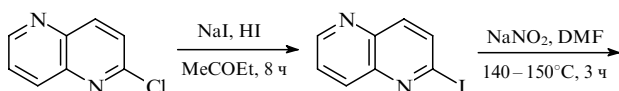


Кросс-сочетание 1,5-нафтиридинов **30**, содержащих в положении 4 бром или иод, с олово-, кремний- или борорганическими соединениями **31** в присутствии  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  приводит к арилзамещенным 1,5-нафтиридинам **32**, заявленным в качестве гербицидов.<sup>24</sup>



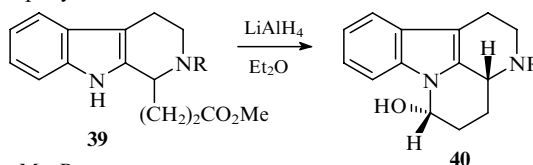
$\text{R}^1 = \text{Alk}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ , OAlk, SAlk;  $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{F}, \text{Cl}$ ;  
 $\text{R}^3 - \text{R}^6 = \text{H}, \text{Alk}(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ , OAlk, CN, Hal;  $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$ ;  
 $\text{Y} = \text{SnMe}_3, \text{SiMe}_3, \text{B}(\text{OH})_2$ .

Действием  $\text{NaI}$  на 2- или 4-хлорнафтиридины в присутствии иодистоводородной кислоты осуществлена замена хлора на иод с образованием 2- или 4-иод-1,5-нафтиридинов.<sup>25</sup> Отмечено,<sup>25</sup> что при обработке 2-иод-1,5-нафтиридина  $\text{NaNO}_2$  в ДМФА образуется 2,2'-бис(1,5-нафтиридиловый) эфир (**33**) с выходом 44%, в то время как аналогичная реакция с 4-иод-1,5-нафтиридином не происходит.



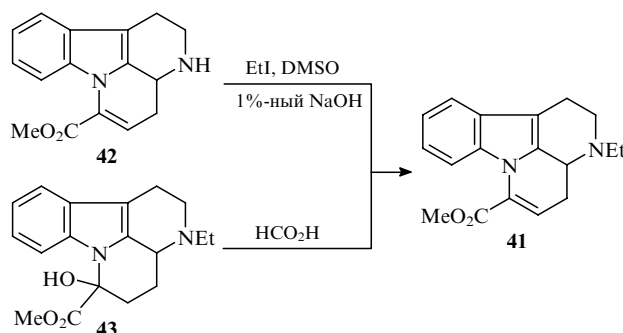
В 6-хлорнафто[1',2':4,5]тиено[2,3-с][1,5]нафтиридине (**34**) атом хлора легко замещается на амино- или гидразино-группу, а также восстанавливается, давая соответствующие производные 1,5-нафтиридина **35–37**. Гидразин **37** под действием этилортоформиата циклизуется, давая триазол **38** (схема 1).

Восстановительная циклизация эфиров **39** дает производные 1,5-нафтиридинов **40**, которые под действием кислот димеризуются.<sup>27</sup>



$\text{R} = \text{Me}, \text{Bn}$ .

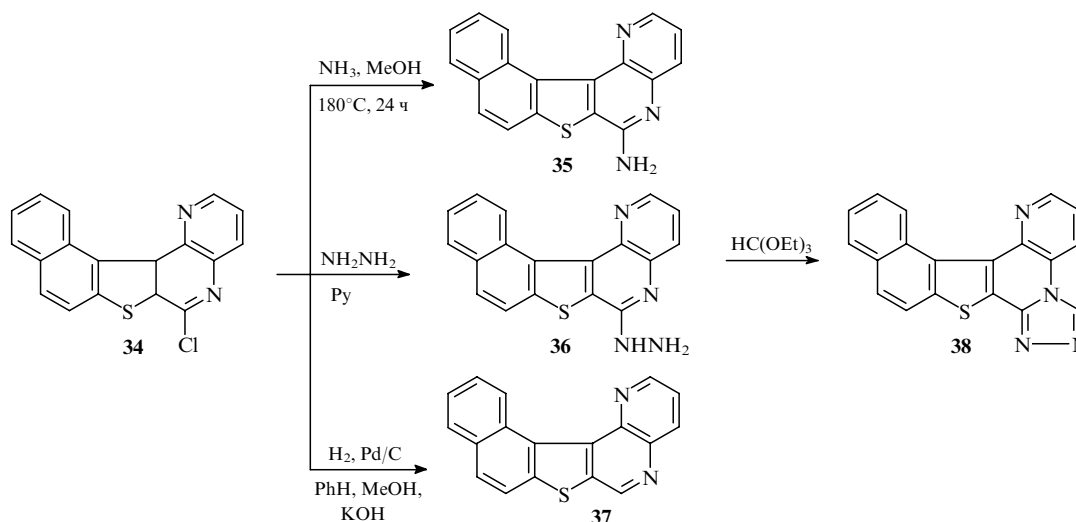
Метилловый эфир ( $\pm$ )-3-этил-2,3,3a,4-тетрагидро-1H-индоло[3,2,1-de][1,5]нафтиридин-6-карбоновой кислоты (**41**), обладающий психостимулирующим действием, получен алкилированием эфира **42** иодистым этилом в ДМСО или дегидратацией гидроксипроизводного **43**.<sup>28</sup>



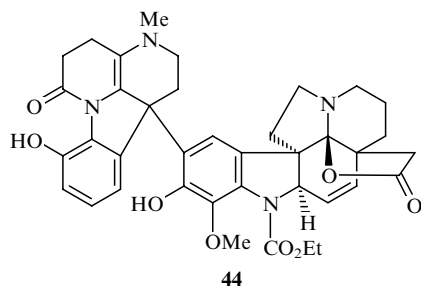
Производные 1,5-нафтиридина, как и других изомерных пиридопиридинов, обнаружены во многих природных веществах; на их основе создан ряд эффективных лекарственных препаратов.

Так, недавно из природных источников был выделен неизвестный ранее димерный индольный алкалоид цимицидуфитин (**44**), содержащий 1,5-нафтиридиновый фрагмент,<sup>29</sup>

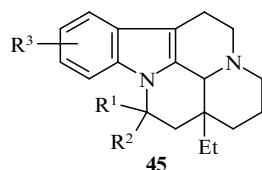
Схема 1



а также производные эбурнановых алкалоидов **45**, обладающие гипотензивным и болеутоляющим действием и пригодные для лечения нарушений мозгового кровообращения.<sup>30–35</sup>



44

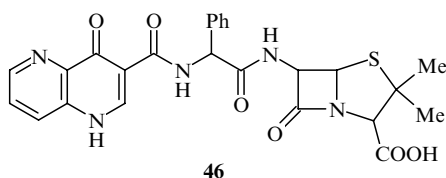


45

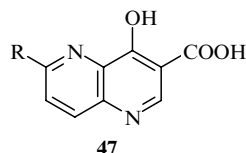
$R^1 = H; R^2 = H, CO_2Me, CO_2Et, CH_2OH; R^1 - R^2 = O;$

$R^3 = H, Cl, NO_2.$

Производное пеницилановой кислоты **46** запатентовано в качестве антибиотика,<sup>36</sup> а производные гидроксикислоты **47** — как глистогонные средства.<sup>37</sup>



46

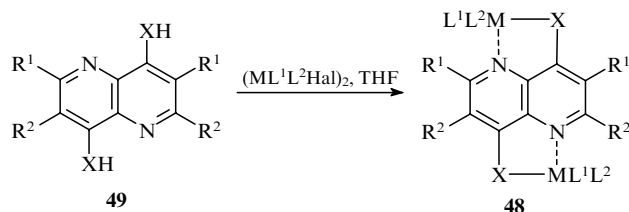


47

$R = OEt, OPr, \text{N-methylpiperazine}, \text{N-methylpiperidine}, \text{N-methylpyrrolidine}, \text{N-methylmorpholine}.$

Описаны производные аннелированных бензоиндоло-1,5-нафтиридинов, пригодные для улучшения ослабленной от действия лекарств памяти,<sup>3,5</sup> бензо[*b*][1,5]нафтиридинов — аналогов ингибиторов нейрокининовых  $NK_1$ -рецепторов, а также различные производные 1,5-нафтиридина, в частности, 2-нафтиридинкарбоксамида, обладающие противовирусной активностью.<sup>38</sup>

Синтезированы<sup>39</sup> комплексы **48** металлов IB или VIII группы с производными 1,5-нафтиридина **49**. Соединения **48** применяют при получении синглетного кислорода; они являются сенсибилизаторами при фотоинициировании полимеров и в электрофотографии, а также редокс-катализаторами в органических реакциях.<sup>39</sup>



49

48

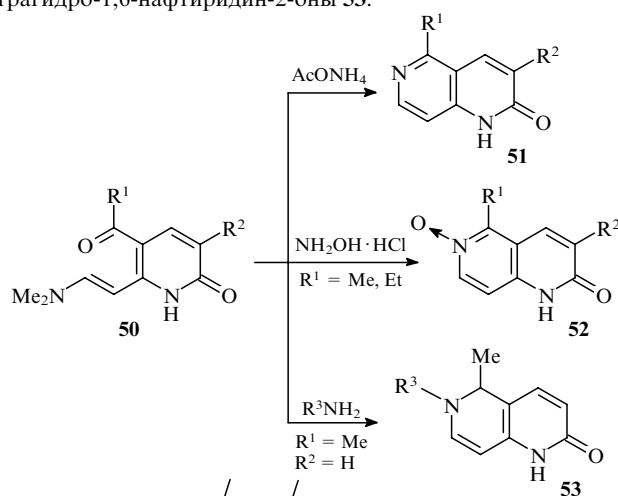
$R^1, R^2 = H, Me, Et, \text{cyclo-Alk}(C_3 - C_7); R^1 - R^2 = (CH_2)_n, n = 3 - 6;$   
 $X = O, S, M$  — металл IB или VIII группы;  $L^1, L^2 = Hal, NO, PPh_3, CN, CO.$

Рассчитаны электронная структура и параметры УФ-спектров шести изомерных формилзамещенных 4,6-бензо-1,5- и -1,6-нафтиридинов.<sup>40</sup>

### III. 1,6-Нафтиридины

Химия и биологическая активность производных 1,6-нафтиридина изучена гораздо лучше, чем производных 1,5-, 1,7- и 2,7-нафтиридинов. Подходы к их синтезу отличаются большим разнообразием.

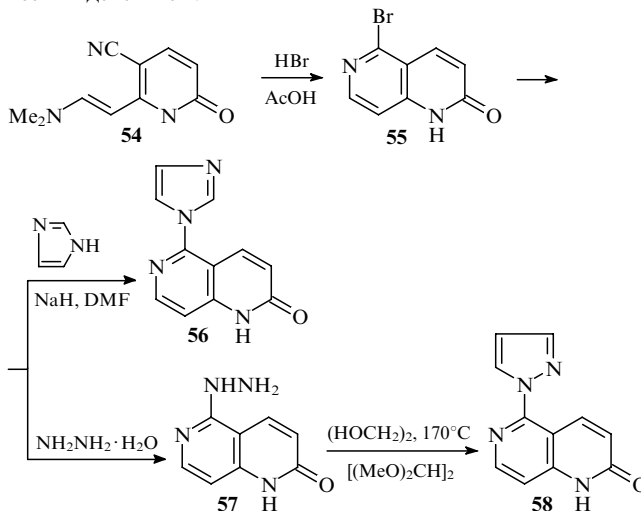
Один из перспективных методов синтеза производных 1,6-нафтиридина включает использование в качестве исходных веществ функционально замещенных пиридонов. Так, енамины **50**, полученные из 6-формилпирид-2-онов, при кипячении в ДМФА с ацетатом аммония циклизуются, давая 1,6-нафтиридин-2-оны **51** с хорошим выходом.<sup>41–47</sup> *N*-Оксиды **52** получены циклизацией енаминов **50** действием хлоргидрата гидроксиламина.<sup>42,45</sup> Взаимодействие соединений **50** с аминами в метаноле или ДМФА дает 6-замещенные 1,2,5,6-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-оны **53**.<sup>48</sup>



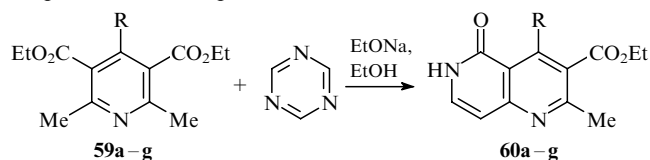
$R^1 = Me, Et, Pr, Bu, Ph, \text{cyclo-alkyl}, \text{cyclo-alkenyl}, \text{cyclo-alkynyl};$

$R^2 = H, Br, CN; R^3 = 4-MeOC_6H_4, NH_2, NMe_2.$

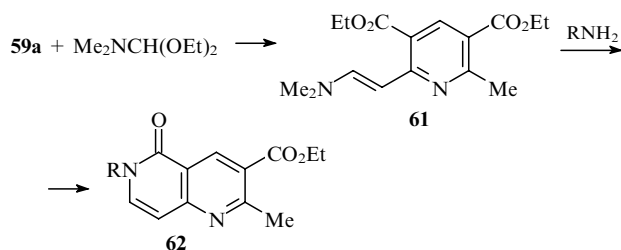
В результате обработки енамина **54** — производного 6-формил-5-циано-2-пиридоны — газообразным HBr в AcOH получен 5-бром-1,6-нафтиридин-2-он (**55**). Атом брома в соединении **55** легко замещается азотистыми нуклеофилами, что было использовано в синтезе производных 1,6-нафтиридина **56–58**.<sup>49–52</sup> Соединения **51, 52, 55–58** обладают кардиотоническим действием.<sup>41–52</sup>



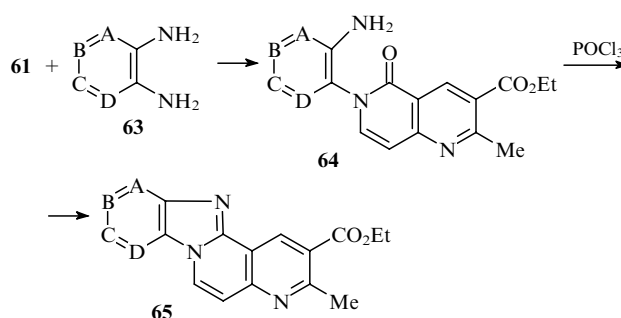
1,6-Нафтиридин-5(6*H*)-оны **59a–g** синтезированы реакцией пиридинов **60a–g** с 1,3,5-триазином при кипячении в этаноле в присутствии этилата натрия. При взаимодействии соединения **60a** с диэтилацеталем диметилформаида образуется енамин **61**. Его реакция с аминами при кипячении в этаноле, ДМФА, *m*-ксилоле или пиридине дает замещенные в положении 6 производные нафтиридинона **62**.<sup>53, 54</sup> При кипячении вицинальных диаминов **63** с енамином **61** образуются нафтиридиноны **64**, которые действием  $\text{POCl}_3$  превращены в тетрациклические производные **65**.<sup>55</sup>



R = H (a), Ph (b), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (c), 3,4-( $\text{MeO}$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$  (d), 2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (e), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (f), 3-пиридил (g).

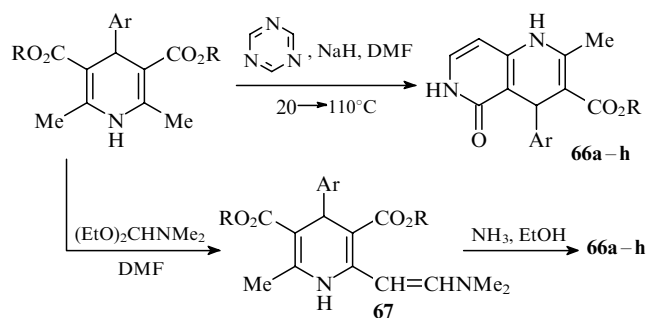


R = H, Ph, 2- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ , 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ .



A = B = C = D = CH; A = B = C = CH, D = N; A = N, B = C = D = CH; A = C = D = CH, B = N; A = C = N, B = D = CH; A = C = CH, B = D = N.

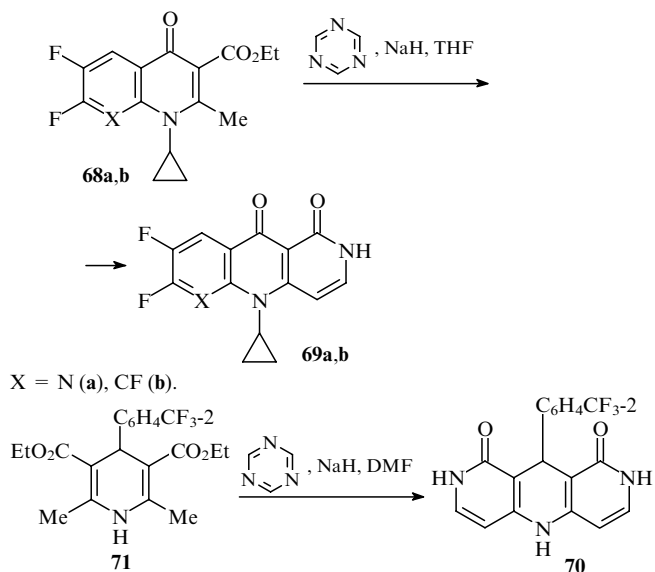
Реакция 1,4-дигидропиридинов с 1,3,5-триазином в присутствии основания приводит к 1,4-дигидро-1,6-нафтиридинам **66a–h**. Эти же соединения могут быть получены в две стадии реакцией 1,4-дигидропиридинов с диэтилацеталем диметилформаида с последующей обработкой аминови-



Ar = Ph (a), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (b), 2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (c), 2-пиридил (d), 2-тиенил (e), 2- $\text{FC}_6\text{H}_4$  (f), 2- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (g), 2- $\text{F}$ -3- $\text{ClC}_6\text{H}_3$  (h); R = Me, Et,  $\text{Bu}^t$ .

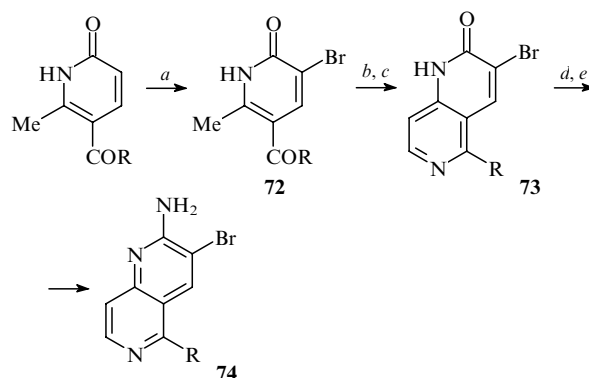
нильных интермедиатов **67** аммиаком.<sup>56</sup> Соединения **66a–h** заявлены в качестве препаратов, перспективных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.<sup>57–61</sup>

В качестве исходных веществ для получения замещенных 1,6-нафтиридинов широко применяют замещенные пиридоны. Так, взаимодействием 1,3,5-триазины с пиридоном **68a,b** синтезированы аннелированные 1,6-нафтиридины **69a,b**. Трициклические соединения **69**, содержащие циклопропильный заместитель, заявлены в качестве эффективных антибиотиков.<sup>62</sup> Пиридо[2,3-*b*][1,6]нафтиридин **70**, полученный из 1,4-дигидропиридина **71**, обладает спазмолитическим действием и применяется при лечении заболеваний церебральных, сердечных и периферийных сосудов.<sup>63</sup>



X = N (a), CF (b).

Реакцией 5-алканойл(аройл)-6-метилпиридин-2(1*H*)-онов с *N*-бромсукцинимидом в  $\text{CCl}_4$  получены бромиды **72**, которые при последовательной обработке  $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CHOBu}^t$  (реагент Бредерка) и ацетатом аммония образуют 5-алкил(арил)-3-бром-1,6-нафтиридин-2(1*H*)-оны **73** с высокими выходами.<sup>64</sup> Последние действием  $\text{POCl}_3$ , а затем аммиака превращены в 2-амино-5-алкил(арил)-3-бром-1,6-нафтиридины **74** — перспективные исходные соединения для получения новых биологически активных веществ.

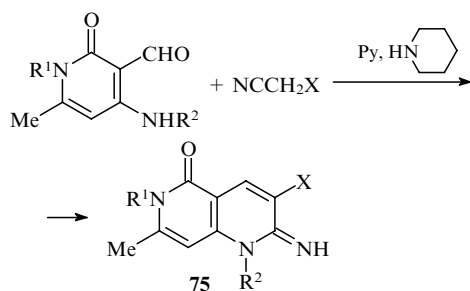


R = Me, Et,  $\text{Pr}^n$ ,  $\text{Bu}^t$ , Ph, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ;

a) NBS (*N*-бромсукцинимид),  $\text{CCl}_4$ ; b)  $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CHOBu}^t$ , диоксан;

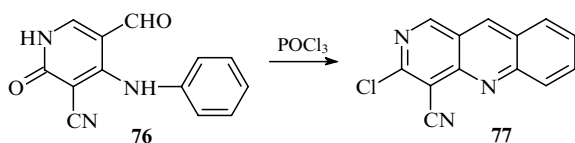
c)  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , DMF; d)  $\text{POCl}_3$ ; e)  $\text{NH}_3$ , EtOH.

Реакция Кнёвенагеля между замещенными 4-амино-3-формилпиридин-2-онами и СН-кислотами в присутствии пиперидина использована в синтезе 2-имино-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-онов (**75**), обладающих противотуберкулезной активностью.<sup>65</sup>

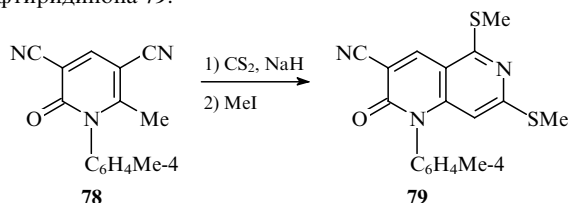


$R^1, R^2 = \text{PhCH}_2, \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ;  $X = \text{CN}, \text{CO}_2\text{H}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ .

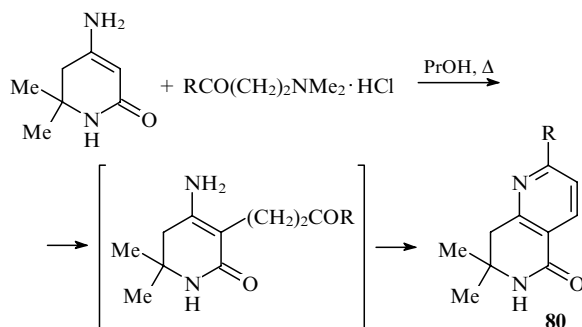
При нагревании с  $\text{POCl}_3$  замещенный пиридон **76** циклизуется с одновременной заменой 2-оксогруппы на атом хлора, давая 3-хлор-4-цианбензо[*b*][1,6]нафтиридин **77**.<sup>66, 67</sup>



Взаимодействием пиридоны **78** с сероуглеродом и гидридом натрия в бензоле с последующим метилированием иодистым метилом получено производное 5,7-бис(метилтио)-1,6-нафтиридина **79**.<sup>68</sup>



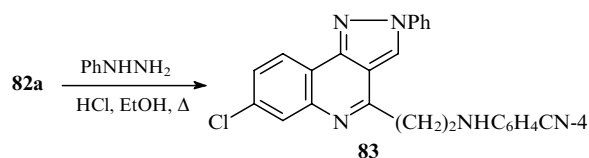
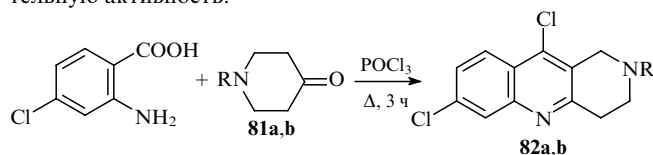
5,6,7,8-Тетрагидро-1,6-нафтиридин-5-оны **80** синтезируются реакцией 4-амино-5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-она с хлоргидратами аминокетонов.<sup>69</sup>



$R = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ .

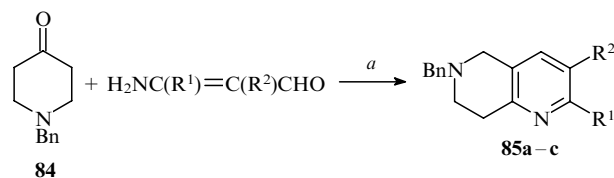
В качестве исходных соединений в синтезе 1,6-нафтиридинов используют пиперидоны. Так, взаимодействие *N*-замещенных пиперидонов **81a,b** с 2-амино-4-хлорбензойной кислотой приводит к 2-арил(гетерил)тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридинам **82a,b**, ингибирующим интерлейкин 1 и заявленных в качестве противовоспалительных средств.<sup>70–72</sup>

Реакция соединения **82a** с фенилгидразином в присутствии концентрированной соляной кислоты приводит к пироло[4,3-*c*]хинолину (**83**), проявляющему противовоспалительную активность.<sup>70, 72</sup>



$R = 4\text{-NCC}_6\text{H}_4$  (**a**), пиримидин-2-ил (**b**).

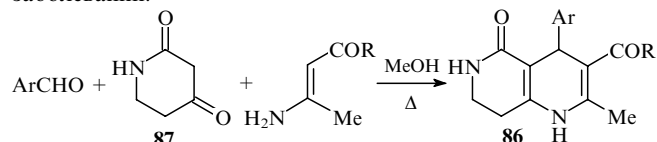
Взаимодействие *N*-бензилпиперидин-4-она (**84**) с 3-аминоакролеином и его гомологами использовано для получения 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридинов **85a–c**.<sup>73</sup>



$R^1 = R^2 = \text{H}$  (**a**);  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$  (**b**);  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$  (**c**);

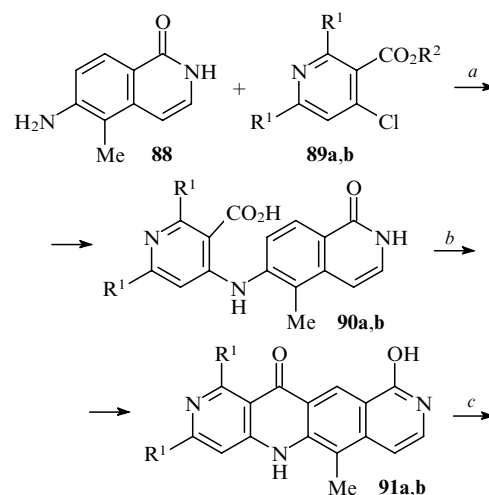
a)  $\text{NH}_2^+ \text{AcO}^-$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $120^\circ\text{C}$ , 24 ч.

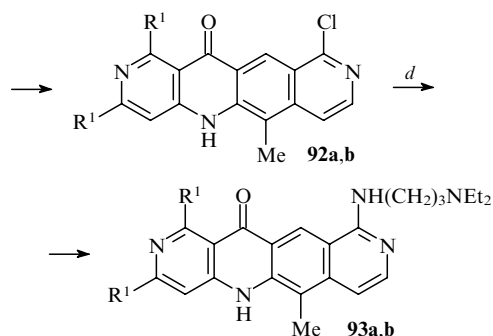
Частично гидрированные 1,6-нафтиридины **86** синтезированы конденсацией по Ганчу ароматических альдегидов с 2,4-диоксопиперидином (**87**) и производными 3-аминокротоновой кислоты.<sup>74</sup> Соединения **86** запатентованы в качестве лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.<sup>75</sup>



$R = \text{MeO}, \text{EtO}, \text{MeNH}, \text{Et}_2\text{N}, \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ .

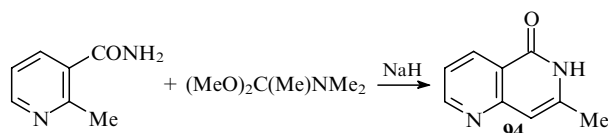
Взаимодействие 6-амино-5-метилизохинолин-1(2*H*)-она (**88**) с 4-хлорникотиновой кислотой (**89a**) или с этиловым эфиром 2,6-диметил-4-хлорникотиновой кислоты (**89b**) приводит к замещенным по аминогруппе 6-аминоизохинолинам **90a,b**, циклизующимся в 5*H*-изохинолино[6,7-*b*][1,6]нафтиридин-12-оны **91a,b**.<sup>76</sup> Последние использованы в синтезе производных 1,6-нафтиридинов **92a,b**, замещенных в положении 10, — аналогов обладающего противоопухолевой активностью 9-азаэллиптицина. Однако оказалось, что замена в 9-азаэллиптицине пиррольного фрагмента на 4-пиридиновый приводит к потере биологической активности.<sup>76</sup>



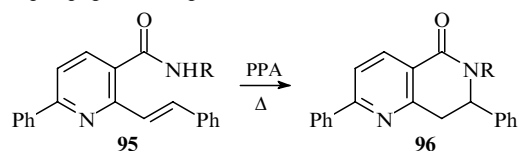


$R^1 = R^2 = H$  (a),  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = Et$  (b); a)  $H_2SO_4$ ,  $CF_3CO_2H$ ;  
b)  $H_2SO_4$  или  $CF_3SO_3H$ ; c)  $POCl_3$ ,  $PCL_5$ ; d)  $NH_2(CH_2)_3NEt_2$ .

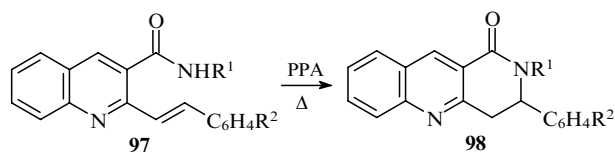
В синтезе 1,6-нафтиридинов довольно широко используют амиды пиридинкарбоновых кислот. Так, нагреванием смеси 2-метилникотинамида с диметилацеталем *N,N*-диметилацетамида в присутствии  $NaNH$  получен 7-метил-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-он (94), применяемый для устранения последствий воздействия на организм ионизирующего облучения или химиотерапевтических средств при лечении опухолей.<sup>77</sup>



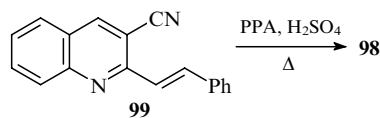
Амиды 2-стирил-6-фенилникотиновой кислоты (95) при нагревании в полифосфорной кислоте (PPA) циклизуются с образованием замещенных 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридинов 96.<sup>78</sup> Аналогично из амидов хинолинового ряда 97 получают бензо[*b*][1,6]нафтиридины 98.<sup>78–80</sup> Нафтиридин 98 ( $R^1 = R^2 = H$ ) получен также в результате циклизации 2-стирил-3-цианохинолина 99 под действием смеси полифосфорной и серной кислот.<sup>80</sup>



$R = CH_2=CHCH_2$ ,  $iso-C_5H_{11}$ , Ph, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.



$R^1 = H$ , Ph, Bn;  $R^2 = H$ , 4-MeO, 3-Br.

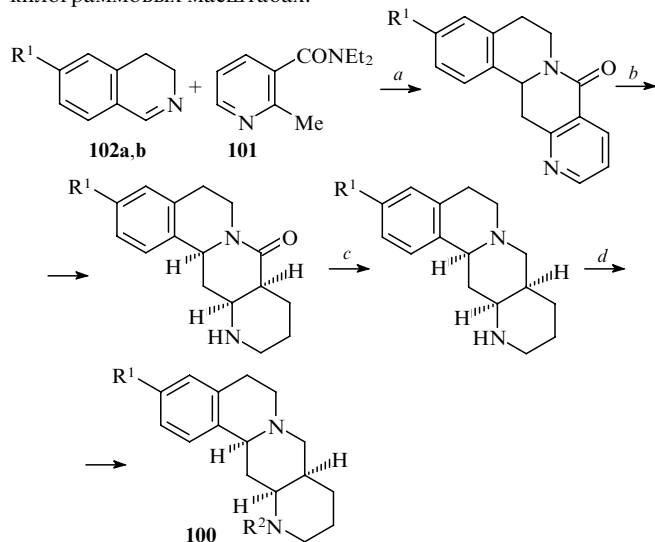


Реакция *N*-замещенных амидов 2-хлор- или 4-хлорникотиновой кислоты с нитрилами, содержащими активную метиленовую группу, в присутствии оснований использована для получения аминопроизводных 1,6-нафтиридин-5(6*H*)-она или 2,7-нафтиридин-1(2*H*)-она.<sup>81, 82</sup>

Разработан метод синтеза додекагидроизохинолино[2,1-*g*][1,6]нафтиридинов 100 на основе диэтиламида 2-метилникотиновой кислоты (101) и 3,4-дигидроизохинолинов 102a,b. Соединения 100 являются высокоэффективными антагонистами  $\alpha_2$ -адренорецепторов<sup>83, 84</sup> и заявлены в качестве лекар-

ственных средств при гипертонии, депрессии, диабете, для ингибирования агрегации тромбоцитов, снижения веса.<sup>85–90</sup>

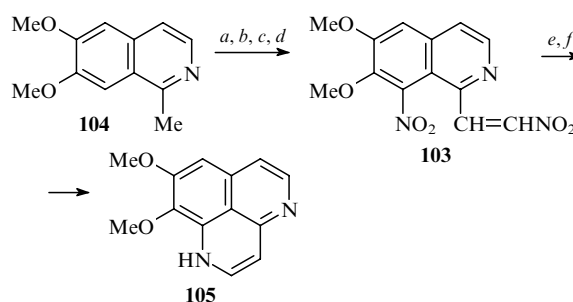
Следует отметить, что структурный аналог  $\alpha$ -нохимбина — *N*-метилсульфонил-6-метокси-6*H*-изохинолино[2,1-*g*][1,6]нафтиридин (100,  $R^1 = MeO$ ,  $R^2 = MeSO_2$ , препарат RS-15385)<sup>91</sup> — оказался весьма эффективным для лечения импотенции. Разработан лабораторный метод его получения в килограммовых масштабах.<sup>92, 93</sup>



$R^1 = H$  (102a), MeO (102b);  $R^2 = MeSO_2$ ,  $MeO(CH_2)_2SO_2$ ,  $HO(CH_2)_2SO_2$ ,  $Bu^tNHSO_2$ ,  $H_2NSO_2$ ,  $Me_2NCO$ ,  $Cl(CH_2)_2SO_2$ ;

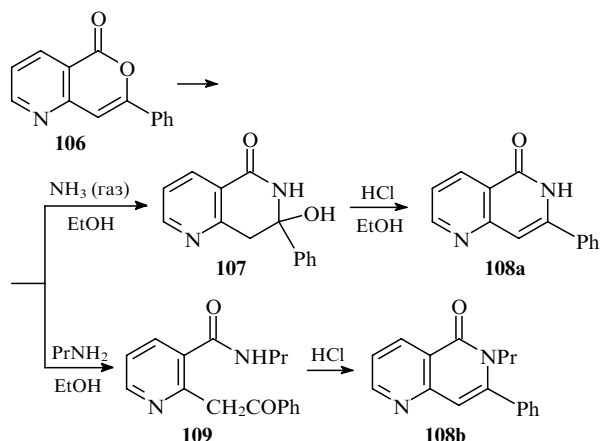
a)  $Pr_2NLi$ , THF,  $-40^\circ C$ ; b)  $H_2$ , Rh/ $Al_2O_3$ , AcOH; c)  $LiAlH_4$ , THF,  $\Delta$ ;  
d)  $R^2X$  ( $X = Cl, Br$ ),  $CH_2Cl_2$ ,  $Et_3N$ .

Восстановительная циклизация замещенного изохинолина 103, полученного из 1-метил-6,7-диметоксиизохинолина (104) в четыре стадии, успешно использована в синтезе 8,9-диметокси-1*H*-бензо[*d,e*][1,6]нафтиридина (ааптамидина) (105), выделенного из морской губки *Aaptos aaptos* и обладающего симпатолитическим и гипотензивным действием.<sup>94, 95</sup>

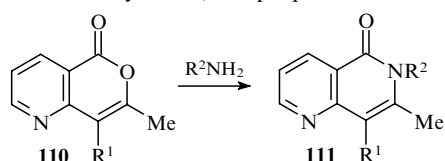


a)  $HNO_3$ ,  $-40^\circ C$ ; b)  $SeO_2$ , диоксан; c)  $MeNO_2$ ,  $Al_2O_3$ ; d)  $Al_2O_3$ , PhH,  $\Delta$ ;  
e) Fe, AcOH,  $20^\circ C$ , 2 ч; f)  $90^\circ C$ , 45 мин.

Удобными исходными веществами в синтезе производных 1,6-нафтиридина являются пиранопиридины. Так, при действии газообразного аммиака в этаноле на 7-фенилпирано[4,3-*b*]пиридин-5-он (106) происходит замещение атома кислорода пиранового цикла на азот и образуется гидроксинафтиридин 107. Он дегидратируется спиртовым раствором HCl, давая 7-фенил-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-он (108a). Обработка пиранопиридина пропиламином приводит к раскрытию пиранового цикла и образованию *N*-пропил-2-фенацилпиридин-3-карбоксиамида (109), который циклизуется при действии 5%-ного раствора HCl, давая *N*-пропилзамещенный нафтиридинон 108b.<sup>96</sup>

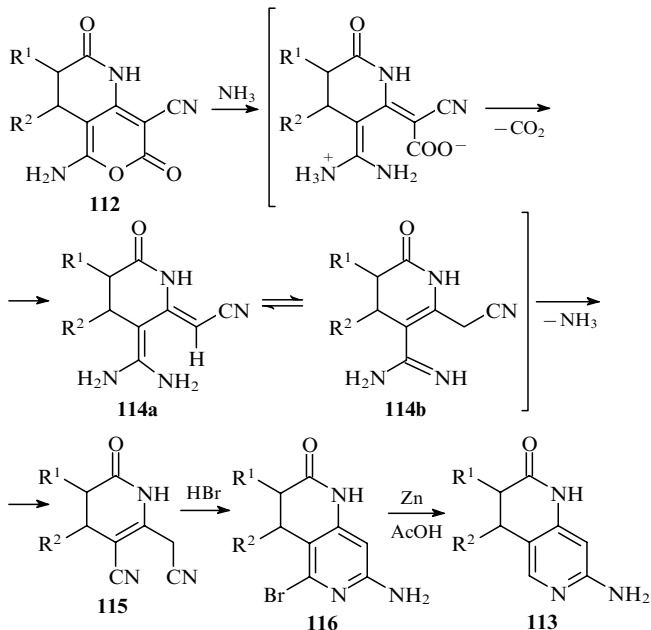


Аналогичная реакция 7-метилпирано[4,3-*b*]пиридинов **110** с аммиаком или алифатическими первичными аминами позволяет получить 1,6-нафтиридины **111**.<sup>97</sup>



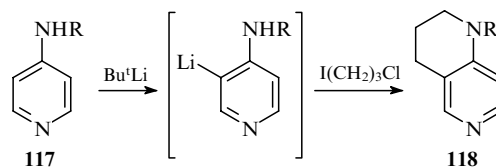
$\text{R}^1 = \text{Ac}, \text{CO}_2\text{Et}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Bu}, (\text{CH}_2)_2\text{NH}_2, (\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2$ .

Из пирано[4,3-*b*]пиридин-2,7-дионов **112** получены 1,6-нафтиридин-2(1*H*)-оны **113** последовательной обработкой  $\text{NH}_3$ ,  $\text{HBr}$  и  $\text{Zn}$  в уксусной кислоте.<sup>98</sup> Полагают, что при атаке атома C(5) молекулой аммиака происходит раскрытие пиранового цикла. Последующее декарбоксилирование приводит к таутомерной смеси замещенных тетрагидропиридинов **114a,b**. Динитрил **115**, получившийся в результате элиминирования молекулы аммиака, циклизуется под действием  $\text{HBr}$  в производное 1,6-нафтиридина **116**. Дегидробромирование с помощью  $\text{Zn}$  в уксусной кислоте приводит к конечным продуктам **113**.



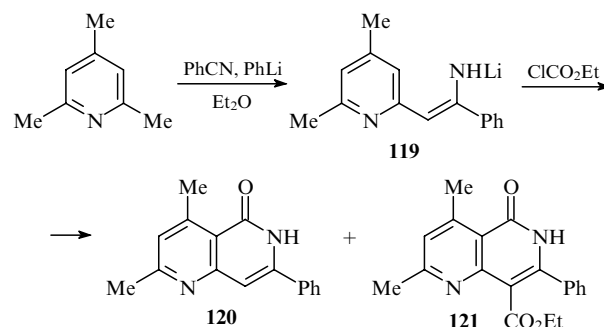
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$ .

Последовательная обработка *N*-замещенных 4-аминопиридинов **117** *tert*-бутиллитием и 1,3-йодхлорпропаном приводит к тетрагидро-1,6-нафтиридинам **118**.<sup>99</sup>

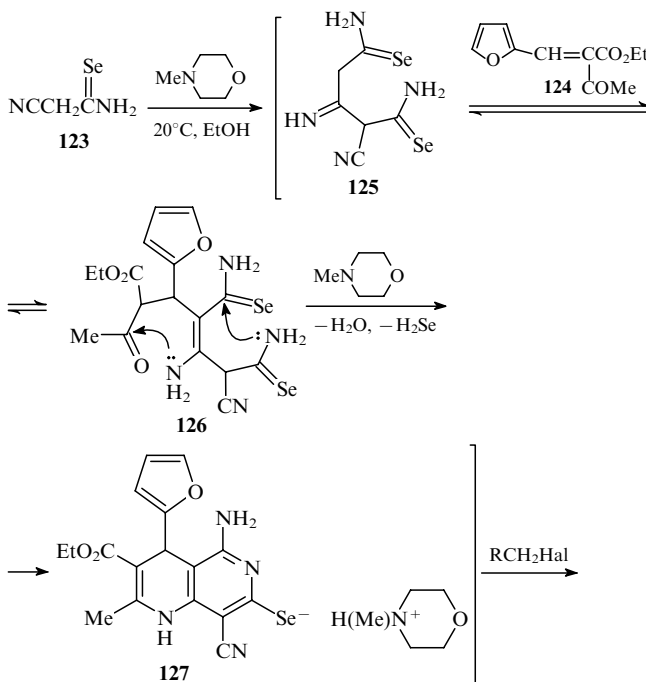


$\text{R} = \text{COBu}^t, \text{CO}_2\text{Bu}^t$ .

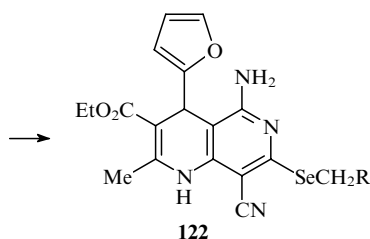
Реакция с хлоругольным эфиром литиевого производного енамина **119**, полученного при взаимодействии 2,4,6-триметилпиридина с бензонитрилом и фениллитием, приводит к смеси 1,6-нафтиридин-5(6*H*)-онов **120** и **121**.<sup>100</sup>



Разработан<sup>101,102</sup> удобный метод синтеза производных 1,6-нафтиридинов **122**, содержащих в положении 7 алкилселанильный заместитель. Так, многокомпонентную конденсацию цианоселеноацетамида (**123**), 2-фурфуриленацетоксуксусного эфира (**124**) и алкилгалогенидов селенола осуществляют действием двукратного избытка *N*-метилморфолина. Реакция включает следующие стадии: димеризацию амида **123** по Торпу, которая приводит к соединению **125**; его взаимодействие с молекулой фурфуриленацетоксуксусного эфира (**124**) с образованием аддукта **126**; региоселективную циклоконденсацию аддукта **126** в замещенный 1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-7-селенолат (**127**); алкилирование селенолата **127** алкилгалогенидами с образованием нафтиридинов **122**.

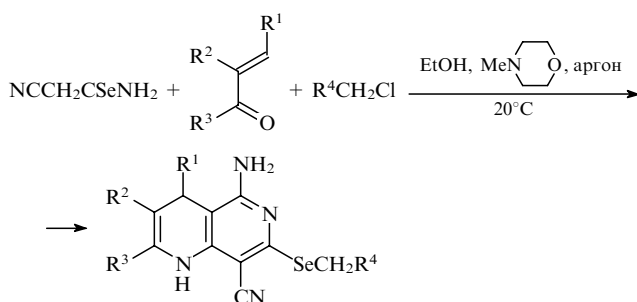






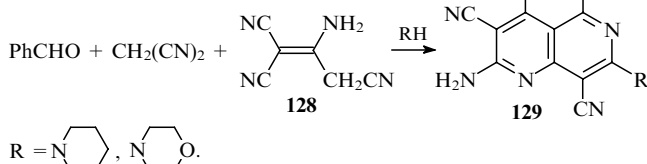
R = H, Me, Et, Pr, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, CH<sub>2</sub>Br, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Br, C(Me)=CH<sub>2</sub>, HC=CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>Et; Hal = I, Br, Cl.

Этот способ позволяет также конструировать нафтиридиновую систему из других  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений в мягких условиях.<sup>103</sup>

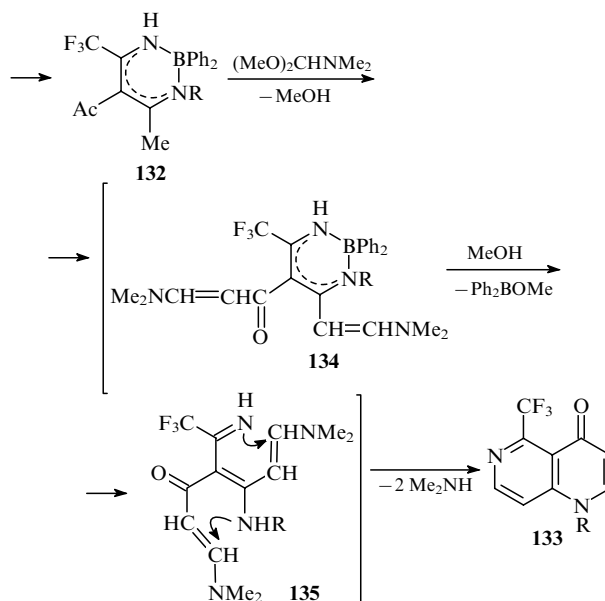
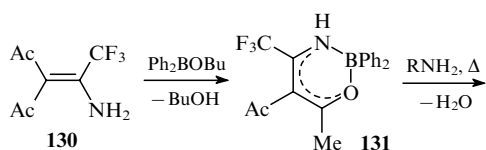


R<sup>1</sup>–R<sup>3</sup> = H, Alk, Ar, Het, CN, COOH, COOAlk, COAr, CONHt, CONH<sub>2</sub>, CONHAr; R<sup>4</sup> = Alk.

Метод многокомпонентной гетероциклизации бензальдегида с малононитрилом и его димером **128** в присутствии пиперидина или морфолина использован для построения 1,6-нафтиридиновой системы **129**. Одновременно с гетероциклизацией происходит внедрение в молекулу фрагмента циклического амина с образованием соединений **129**.<sup>104</sup>

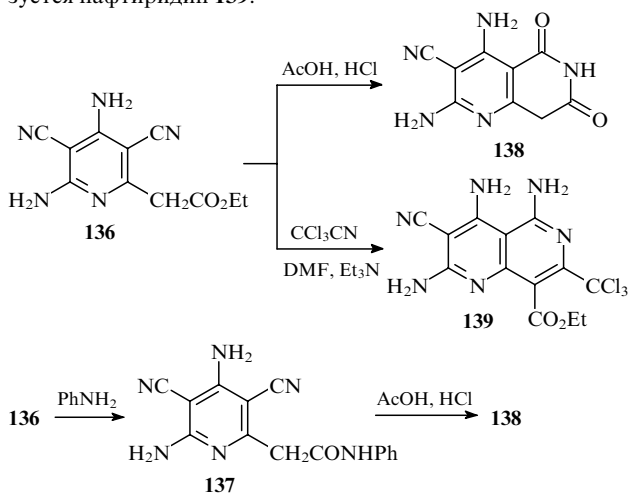


Оригинальный метод конструирования 1,6-нафтиридиновой системы с использованием «хелатной» методологии предложен в работе<sup>105</sup>. Так, при действии Ph<sub>2</sub>BOBu на 4-амино-3-ацетил-5,5,5-трифтор-3-пентен-2-он (**130**) образуется хелатный комплекс **131**, в котором при нагревании с первичными аминами происходит замещение атома кислорода на азот. Полученные комплексы **132** реагируют с двумя эквивалентами диметилацетата диметилформамида, давая 5-трифторметил-1,6-нафтиридин-4(1*H*)-оны **133** с выходами 77–87%. Полагают,<sup>105</sup> что комплексы **132** образуют с диметилацетатом диметилформамида продукты конденсации по метильным группам **134**, которые под действием выделяющегося метанола деборилируются с одновременной циклизацией интермедиатов **135**.

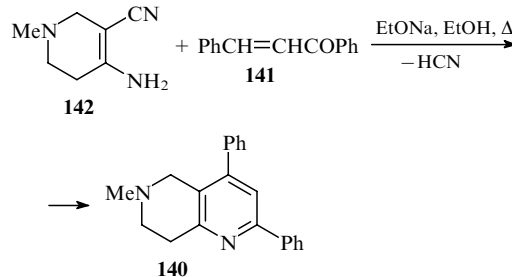


R = Bu, Bn.

Этиловый эфир (3,5-дициано-4,6-диамино-2-пиридил)-уксусной кислоты (**136**) или ее анид **137** при кипячении в уксусной кислоте в присутствии HCl превращаются в 1,6-нафтиридин-5,7(6*H*,8*H*)-дион **138**. При обработке эфира **136** трихлорацетонитрилом в присутствии триэтиламина образуется нафтиридин **139**.<sup>106</sup>

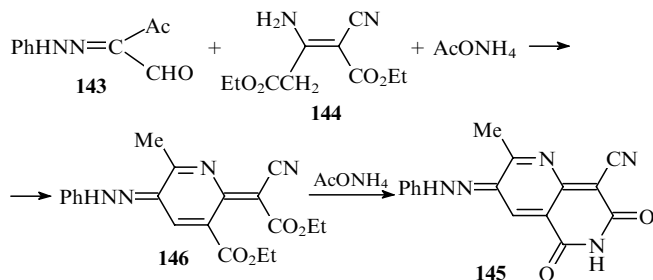


6-Метил-2,4-дифенил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин (**140**) синтезирован в результате циклоконденсации бензильденацетофенона (**141**) с енаминонитрилом **142** в присутствии этилата натрия.<sup>107</sup>

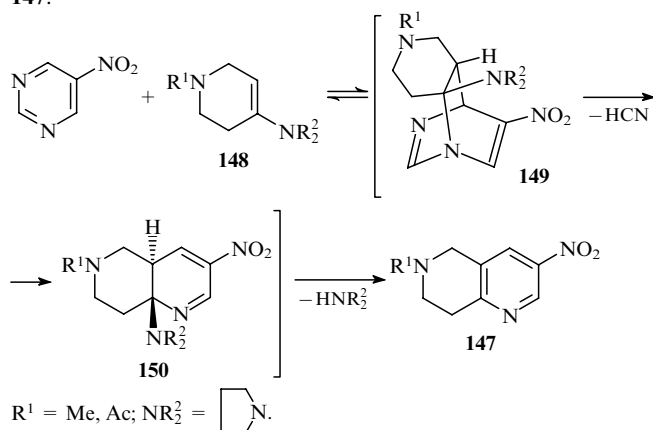


Из других методов синтеза 1,6-нафтиридинов следует отметить трехкомпонентную циклизацию фенилгидразона 2,3-диоксубутанала (**143**) с диэтиловым эфиром 3-амино-2-

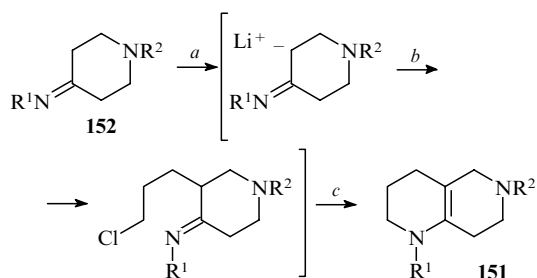
цианопент-2-ендиовой кислоты (**144**) и ацетатом аммония с образованием замещенного 1,6-нафтиридин-5,7(3*H*,6*H*)-диона **145**. Интермедиатом в этой реакции является полифункционализированное производное пиридина **146**.<sup>108</sup>



В синтезе частично гидрированных *N*-замещенных тетрагидро-3-нитро-1,6-нафтиридинов **147** использована диеновая конденсация с инверсией электрофильности. 5-Нитропиридин реагирует в качестве диеновой компоненты с енаминами **148**. Элиминирование HCN из аддуктов **149** и затем — пиролидина из интермедиатов **150** приводит к продуктам **147**.<sup>109</sup>



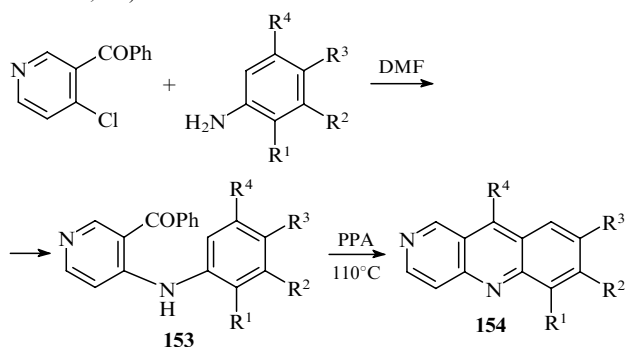
Разработан удобный способ синтеза в одном реакторе неизвестных ранее 1-замещенных 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов **151** — удобных строительных блоков и предшественников биологически активных соединений, — включающий металлизацию иминов **152** диизопропиламидом или диэтиламидом лития, последующее алкилирование литиевых производных 1,3-бромхлорпропаном и внутримолекулярную циклизацию образующихся хлоралкилиминов.<sup>110</sup>



$R^1 = \text{Ph}, \text{CH}_2\text{Ph}, (\text{dl})\text{-CH}(\text{Me})\text{Ph}, (\text{S})\text{-CH}(\text{Me})\text{Ph}; R^2 = \text{Me}, \text{Bn}, \text{COPh};$   
 а) LDA или  $\text{Et}_2\text{NLi}$ , THF,  $-30^\circ\text{C}$ , 30 мин; б)  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ;  
 в)  $\Delta$ , 4 ч.

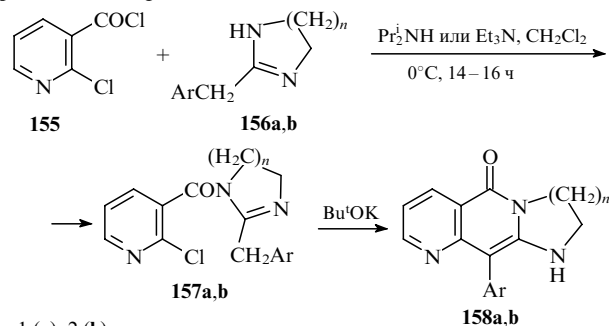
Синтезирован 2-бензил-1,6-диметил-3,10-ди(метоксикарбонил)-8-фенилдекагидро-1,6-нафтирид-4-он. Его структура подтверждена PCA.<sup>111</sup>

В заключение раздела по синтезу 1,6-нафтиридинов рассмотрим специальные методы, используемые для получения их аннелированных аналогов. Так, общий характер имеет циклизация карбонильных производных 4-хлорпиридина с ароматическими и гетероциклическими аминами под действием кислот. Реакция 3-бензоил-4-хлорпиридина с замещенными анилинами дает амин **153**, который под действием полифосфорной кислоты циклизуется с образованием производных 1,6-нафтиридина **154**<sup>112</sup> (см. также синтез соединений **91a,b**).<sup>76</sup>



$R^1, R^2 = \text{H}, \text{OH}, \text{OMe}, \text{Cl}; R^1 - R^2 = \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH};$   
 $R^3 = \text{H}, \text{OMe}, \text{NO}_2; R^4 = \text{H}, \text{OMe}.$

В качестве исходного соединения в синтезе гетериланнелированных 1,6-нафтиридинов использован 2-хлорникотиноилхлорид (**155**). Его взаимодействие с 4,5-дигидро-1*H*-имидазолинами (**156a**) или тетрагидропиримидинами (**156b**) приводит к соответствующим *N*-ацильным производным **157a,b**, циклизующимся под действием *tert*-бутилата калия, давая имидазо-(**158a**) или пиримидо[1,2-*g*][1,6]нафтиридины (**158b**). Соединения **158a,b** обладают противоаллергическим и противовоспалительным действием.<sup>113, 114</sup>



$n = 1$  (а),  $2$  (b).

Реакциями 3-аминокумаринов **159** с 2-хлорникотиноилхлоридом (**155**) или с 2-хлор-3-формилхинолином (**160**) получены *N*-ацильные производные **161** или основания Шиффа **162**, которые под действием оснований дегидрохлорируются с одновременной циклизацией, давая бензопирано[3,4-*h*][1,6]-нафтиридины **163**, **164** (схема 2).<sup>115, 116</sup>

Флеш-пиролиз производных аминопиридина **165a** — с приводит к интермедиатам **166a** — с, содержащим гетеродиеновую систему. Внутримолекулярная циклизация последних с участием заместителя R дает аннелированные нафтиридины **167** — **169**.<sup>117</sup>

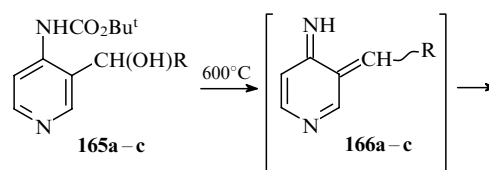
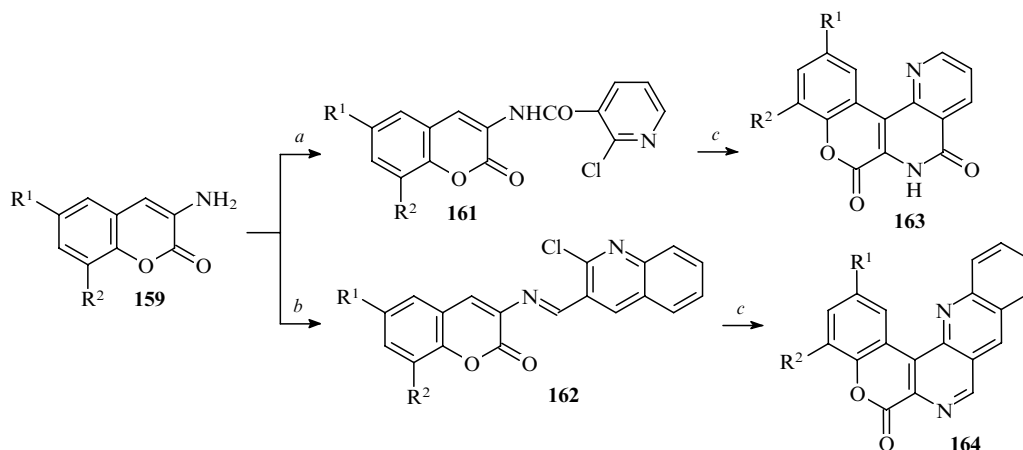
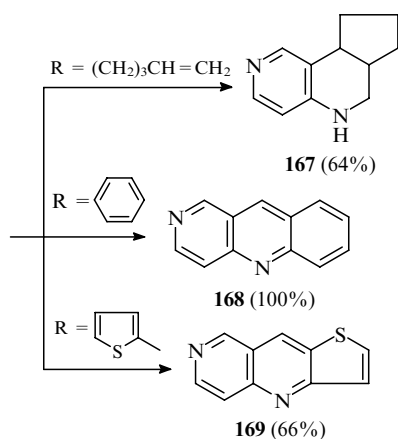


Схема 2

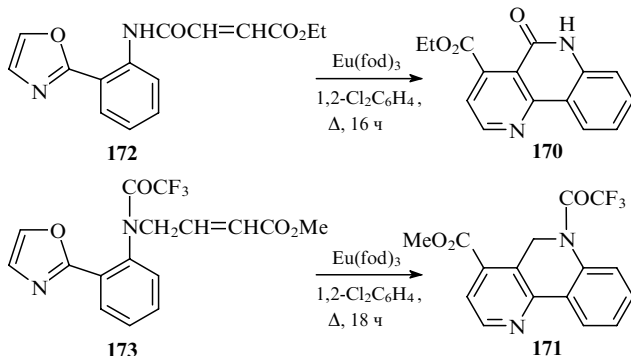


$R^1 = \text{H, Br, Cl}; R^2 = \text{H, OMe, Br}; a) \text{ 155, Et}_3\text{N, PhH, } \Delta, 8 \text{ ч}; b) \text{ (160), AcOH}; c) \text{ Py или Et}_3\text{N – PdCl}_2.$



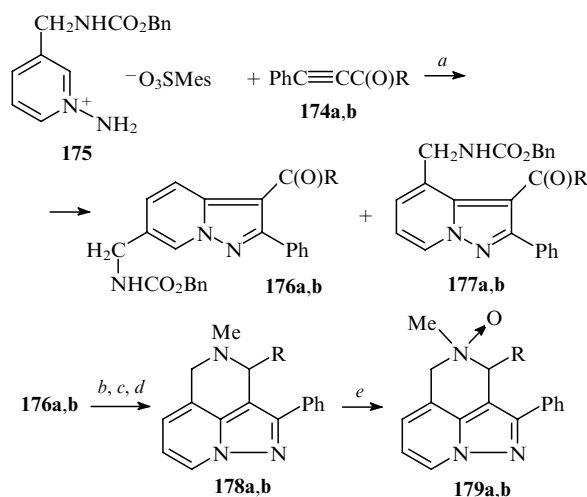
$R = (\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}_2 \text{ (a), Ph (b), 2-тиенил (c).}$

Для синтеза дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридинов **170**, **171** использована катализируемая Eu(fod)<sub>3</sub> внутримолекулярная циклизация Дильса–Альдера диеновой системы оксазола **172**, **173** с двойной связью заместителя в боковой цепи.<sup>118</sup>



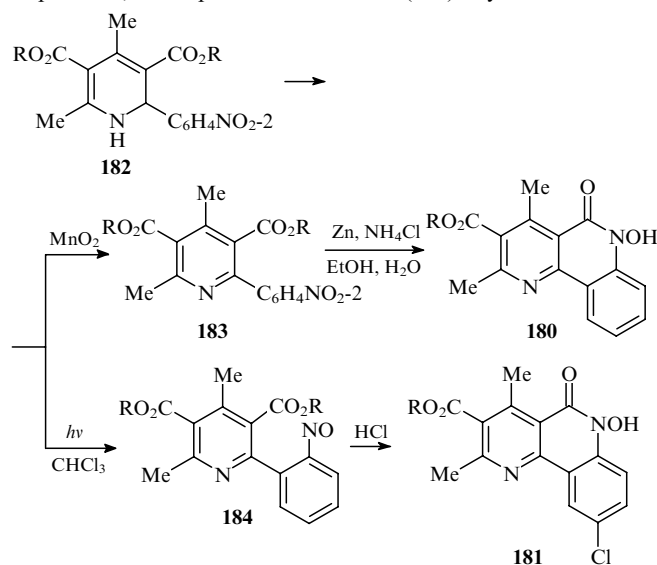
$\text{Eu(fod)}_3 = \text{Eu}[\text{Bu}^t\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{CF}_3)_2\text{CF}_3]_3.$

1,3-Диполярное циклоприсоединение 3-фенилпропиналя (**174a**) или фенил(фенилэтинил)кетона (**174b**) к соли *N*-аминопиридина **175** приводит к смеси изомерных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов **176a,b** и **177a,b**. В результате дебензилирования соединений **176a,b**, последующей обработки формальдегидом и затем цианоборгидридом натрия образуются нафтиридины **178a,b**. Окислением последних *m*-хлорпербензойной кислотой получены *N*-оксиды **179a,b**.<sup>119</sup>



$R = \text{H (a), Ph (b); Mes} = 2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2; a) \text{ K}_2\text{CO}_3, \text{ MeCN}; b) 30\text{-ная HBr, AcOH}; c) \text{ HCHO}; d) \text{ NaBH}_3\text{CN}; e) 3\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}.$

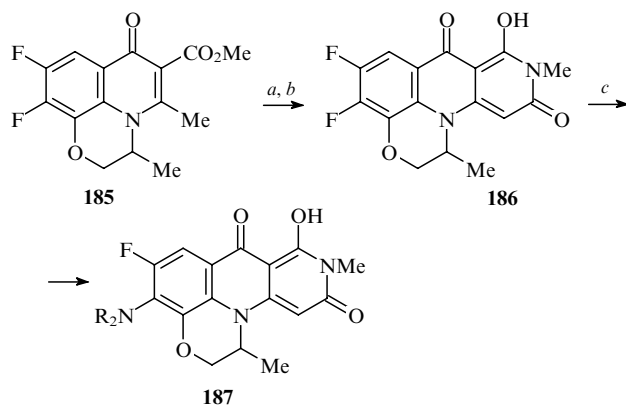
Дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридины **180**, **181** можно получить из эфиров 4,6-диметил-2-(2-нитрофенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**182**) двумя способами:



$R = \text{Me, Et}.$

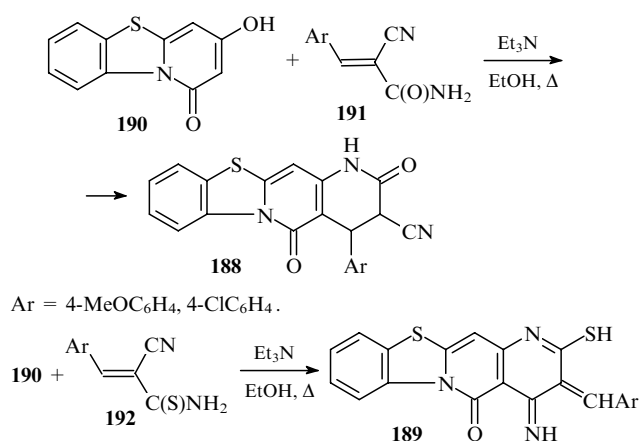
окислением дигидропроизводного **182** с образованием эфира пиридиндикарбоновой кислоты **183** и последующим восстановлением нитрогруппы с одновременной циклизацией или выдерживанием раствора соединения **182** в хлороформе на солнечном свете, в результате чего образуется нитрозосоединение **184**, которое циклизуется при действии концентрированной HCl.<sup>120</sup>

Обработка раствора пиридо[1,2,3-*de*][1,4]бензооксазина **185** 60%-ным раствором NaOH в ДМФА с последующим добавлением метилизоцианата приводит к тетрациклическому производному 1,6-нафтиридина **186**, которое при обработке замещенными пирролидинами или пиперазинами дает аминопроизводные **187**. Соединения **186**, **187** и их соли обладают бактерицидными свойствами.<sup>121</sup>

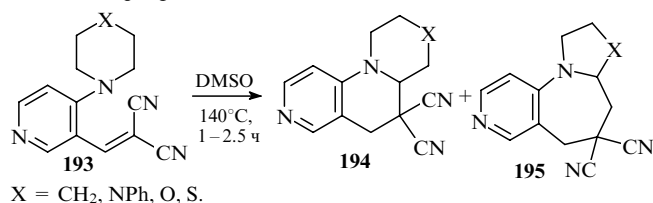


NR<sub>2</sub> — замещенные пирролидинилы, пиперазинилы;  
a) 60%-ный NaOH, DMF; b) MeNCO; c) R<sub>2</sub>NH, DMSO.

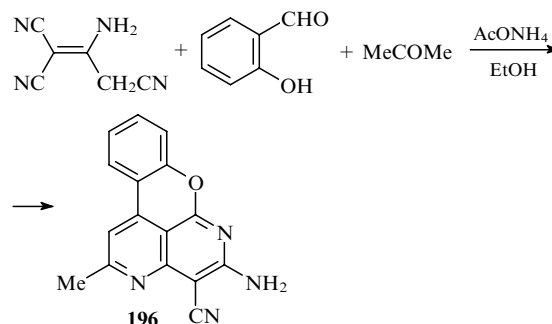
В синтезе аннелированных 1,6-нафтиридинов используются амидо- и тиамидопроизводные α,β-непредельных нитрилов. Так, замещенные бензотиазоло[3,2-*g*][1,6]нафтиридин-5-оны (**188**, **189**) получены кипячением 3-гидрокси-1*H*-пиридо[2,1-*b*]бензотиазол-1-она (**190**) с арилметилендиано(тио)ацетамидами **191**, **192** в этаноле в присутствии триэтиламина.<sup>122</sup>



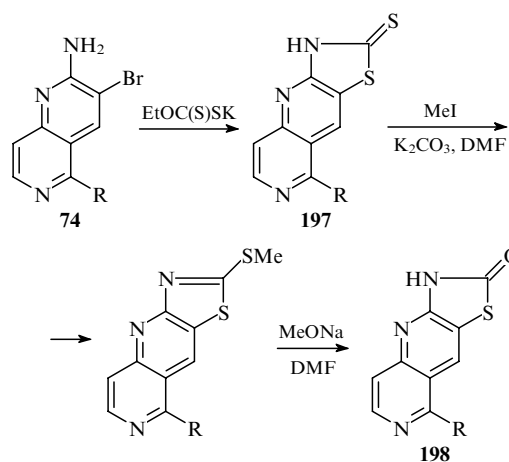
Термическая изомеризация 3-(2,2-дициановинил)-4-аминопиридинов **193** в ДМСО приводит к смеси конденсированных 1,6-нафтиридинов **194** и азапинов **195**.<sup>123</sup>



Из других способов синтеза аннелированных 1,6-нафтиридинов следует отметить трехкомпонентную конденсацию димера малонитрила, салицилового альдегида и ацетона, приводящую к 1,6-нафтиридинам **196**.<sup>124</sup>



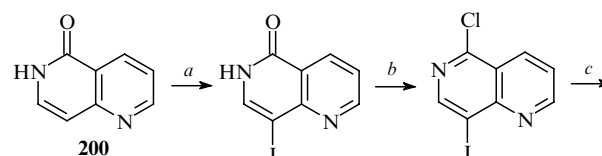
В последние годы уделяют большое внимание разработке способов модификации производных 1,6-нафтиридина с целью поиска новых биологически активных веществ. Так, конденсация 2-амино-3-бром-1,6-нафтиридинов **74** с этилксантогенатом калия в *N*-метилпирролидоне приводит к тиазоло[4,5-*b*][1,6]нафтиридин-2(3*H*)-тионам **197**, последующее метилирование которых и гидролиз метилтиогруппы в присутствии метилата натрия дают тиазолонафтиридоны **198**, ингибирующие аденозин-3',5'-циклофосфатфосфодиэстеразу (сAMP PDE III).<sup>64</sup>

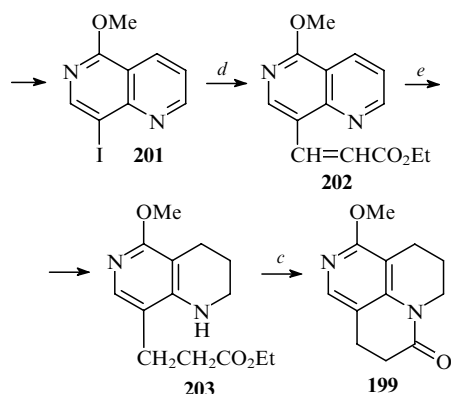


R = Me, Et, Pr<sup>n</sup>, Bu<sup>i</sup>, Ph, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Структурный фрагмент гидрированного пиридо[3,2-*ij*]-1,6-нафтиридин-6-она **199** присутствует в алкалоиде матрине (софокарпидине), найденном в высушенных корнях нескольких видов растений рода *Sophora*.

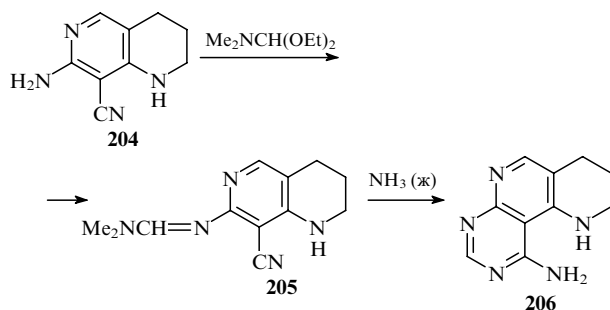
Соединение **199** синтезировано из 1,6-нафтиридин-5(6*H*)-она (**200**) в шесть стадий.<sup>125</sup> Ключевой стадией в используемой схеме является реакция Хека между 8-иод-5-метокси-1,6-нафтиридином (**201**) и этилакрилатом. Восстановление двойной связи в полученном производном **202** и циклизация соединения **203** под действием метилата натрия завершают схему синтеза.



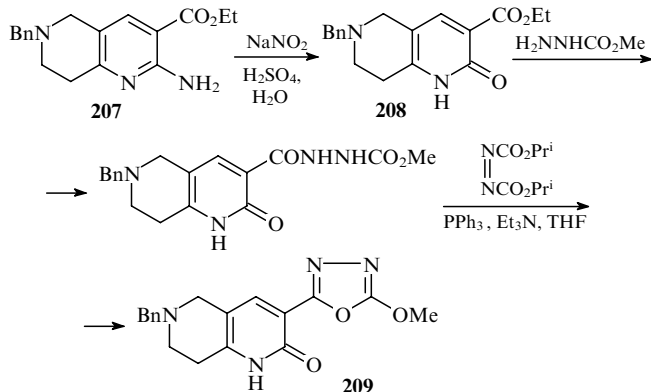


a)  $I_2$ , 4M NaOH,  $80^\circ\text{C}$ , 4 ч; b)  $\text{POCl}_3$ ; c) MeONa, MeOH;  
d)  $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeCN; e)  $\text{H}_2$ ,  $\text{PtO}_2$ , MeOH.

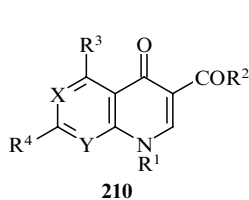
Конденсация 7-амино-1,2,3,4-тетрагидро-8-циано-1,6-нафтиридина (**204**) с диэтилацеталем диметилформамида приводит к азометину **205**. Его обработка аммиаком дает 1-амино-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*h*][1,6]нафтиридин (**206**).<sup>126</sup>



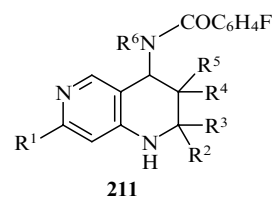
Дiazотирование амина нафтиридинового ряда **207** раствором нитрита натрия в 10%-ной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  дает нафтиридинон **208**, являющийся исходным веществом для синтеза антагониста бензодиазепиновых рецепторов **209**.<sup>127–129</sup>



С точки зрения фармакологии представляют интерес соединения **210**, в том числе производные 1,6-нафтиридина, а также октагидронафтиридины **211**.<sup>130–134</sup> Так, соединения **210** обладают низкой токсичностью и используются в составе лекарственных форм для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, вызываемых различными патогенными бактериями.<sup>130–133</sup> Октагидронафтиридины **211** применяют при лечении депрессии или при абстиненции.<sup>134</sup>

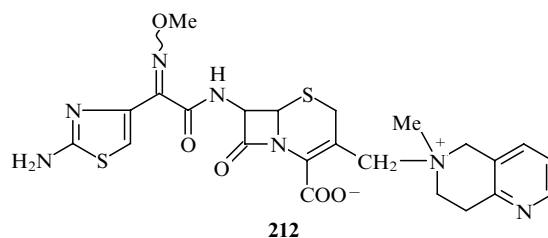


$R^1 = \text{H, Et, (CH}_2)_2\text{OH, (CH}_2)_2\text{Cl, CH}_2=\text{CH, cyclo-Alk}$ ;  $R^2 = \text{OH, OAlk}$ ;  $R^3 = \text{H, Hal, NH}_2$ ;  $R^4 = \text{H, Alk, Hal}$ ;  $X, Y = \text{N, CH}$



$R^1 = \text{H, Alk(C}_1\text{--C}_6\text{), CF}_3\text{, CN, NO}_2$ ;  $R^2, R^3 = \text{H, Alk(C}_1\text{--C}_4\text{)}$ ;  $R^2\text{--}R^3 = (\text{CH}_2)_n$ ,  $n = 2\text{--}4$ ;  $R^4 = \text{H, Me, Et}$ ;  $R^5 = \text{OPh, OBn, NO}_2$ ;  $R^6 = \text{H, Alk(C}_1\text{--C}_6\text{)}$

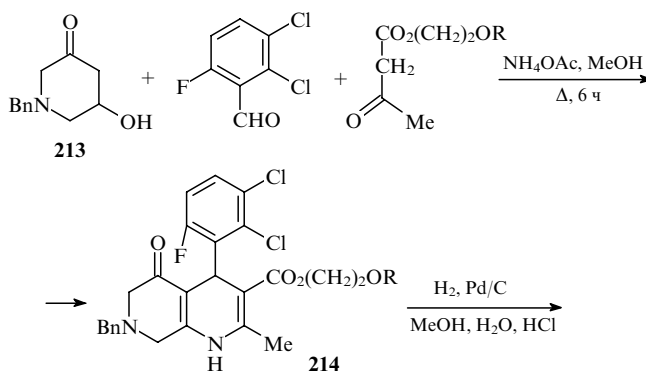
Фрагмент 1,6-нафтиридина присутствует в молекуле цефема (**212**), который активен как в отношении грамположительных, так и в отношении грамотрицательных бактерий.<sup>135</sup>

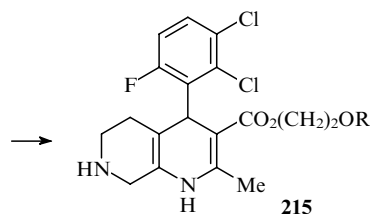


В последнее время в качестве антибактериальных агентов запатентованы также производные 1,4-дигидро-4-оксо-1,6-нафтиридина.<sup>136</sup> Эфиры 1,4-дигидро-5-изопропокси-2-метил-4-(2-трифторметилфенил)-1,6-нафтиридин-3-карбоновой кислоты являются эффективными ингредиентами ингибиторов цитокина.<sup>137</sup> Амиды 1,6-нафтиридин-2-карбоновой кислоты заявлены в качестве лекарств для терапии и профилактики цитомегаловирусной инфекции,<sup>138</sup> производные 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридина в качестве антиконвульсантов<sup>139</sup> и антагонистов тахикининовых  $\text{NR}_3$ -рецепторов,<sup>140</sup> оксадиазолилзамещенные 1,6-нафтиридин-2-оны в качестве антагонистов бензодиазепиновых рецепторов.<sup>141</sup>

#### IV. 1,7-Нафтиридины

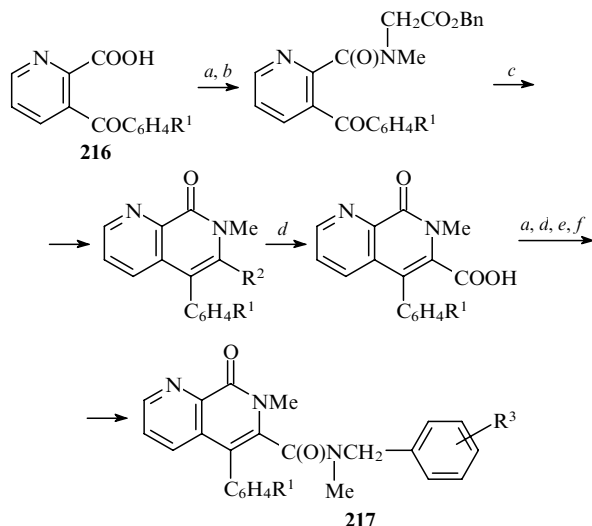
Среди методов синтеза 1,7-нафтиридинов привлекает внимание своей простотой четырехкомпонентная конденсация 1-бензил-3-гидрокси-5-пиперидона (**213**) с 2,3-дихлор-6-фторбензальдегидом, эфирами ацетоуксусной кислоты и ацетатом аммония, приводящая к эфирам 1,4,5,6,7,8-гексагидро-1,7-нафтиридин-5-он-3-карбоновых кислот **214**. Соединения **214** и продукты их *N*-дебензилирования **215** обладают гипотензивным действием.<sup>142, 143</sup>





R = Ph, 2,3-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

3-Ароилпиридин-2-карбоновые кислоты **216** являются исходными веществами для получения производных 7-метил-1,7-нафтиридин-8(7*H*)-онов **217** — новых сильных антагонистов нейрокининовых NK<sub>1</sub>-рецепторов.<sup>144</sup>



R<sup>1</sup> = H, 4-Me, 4-F; R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, CN, CHO, CONH<sub>2</sub>;

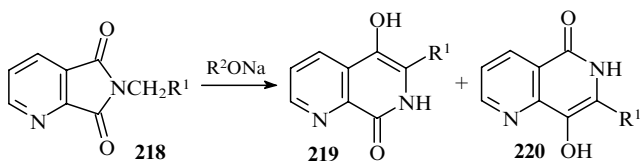
R<sup>3</sup> = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2-MeO, 2-Cl, 2,5-Cl<sub>2</sub>;

a) SOCl<sub>2</sub>, DMF, THF; b) BnCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe · HCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

c) 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен, PhMe; d) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH;

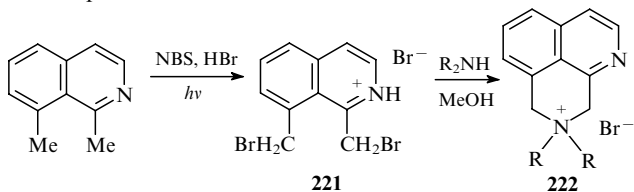
e) R<sup>3</sup>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) MeI, NaH, DMF.

При действии алкоксидов натрия на *N*-замещенные имиды пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты **218** образуется смесь 5-гидрокси-1,7-нафтиридин-8(7*H*)-онов **219** и 8-гидрокси-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-онов **220**.<sup>145</sup>



R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>Pr<sup>i</sup>, COPh; R<sup>2</sup> = Me, Et.

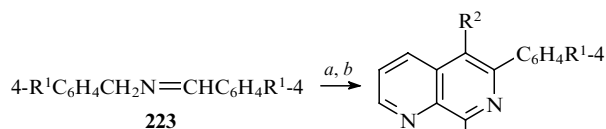
Обработка вторичными аминами 1,8-бис(бромметил)-изохинолинбромиды (**221**), синтезированного из 1,8-диметилизохинолина, дает *N,N*-диалкилбензо[*de*][1,7]нафтиридинийбромиды **222**.<sup>146</sup>



R = Me, Et, Pr<sup>n</sup>, Pr<sup>i</sup>.

Конденсацией литиевой соли, образующейся при металлизировании оснований Шиффа **223** литийдиизопропиламидом, с этиловым эфиром или нитрилом 3-ацетил-2-

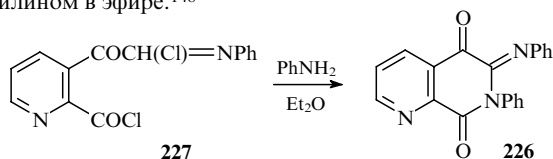
галогенникотиновой кислот, а также с 3-ацетил-2-галогенпиридинами **224** получены 6,8-диарил-1,7-нафтиридины **225**.<sup>147</sup>



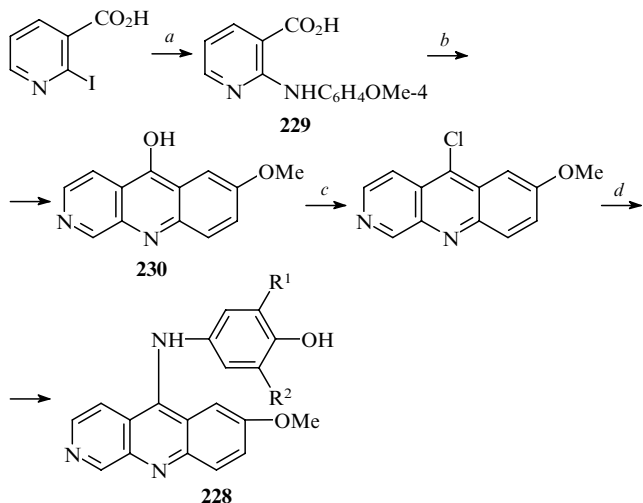
R<sup>1</sup> = H, Me, OMe; R<sup>2</sup> = OH, NH<sub>2</sub>, Me;

a) Pr<sup>i</sup>NLi; b) (224), R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Et, CN, COMe; R<sup>4</sup> = Cl, Br.

Для синтеза иминопроизводного тетрагидро-1,7-нафтиридиндиона **226** использована реакция хлорангидрида **227** с анилином в эфире.<sup>148</sup>



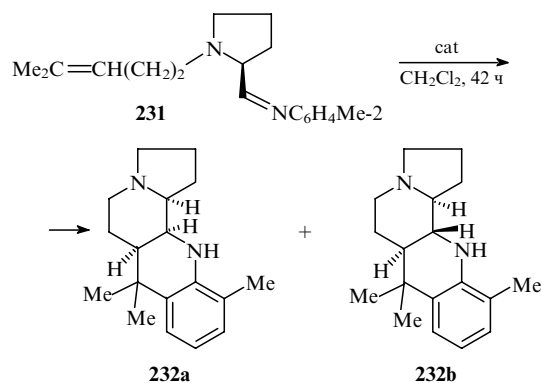
С целью поиска новых противомаларийных препаратов среди аннелированных 1,7-нафтиридинов синтезированы соединения **228**. Циклизация аминокислоты **229**, полученной из 2-иодникотиновой кислоты, под действием POCl<sub>3</sub> в полифосфорной кислоте приводит к 10-гидрокси-2-метоксibenzo[*b*][1,7]нафтиридину **230**. Последующая реакция с POCl<sub>3</sub> и затем с аминофенолами завершает схему синтеза. Предварительная оценка биологической активности соединений **228** показала, что они хуже известного противомаларийного препарата пиронаридина.<sup>149</sup>



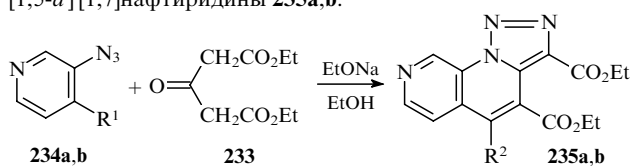
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>;

a) H<sub>2</sub>N--OMe; b) POCl<sub>3</sub>, PPA; c) POCl<sub>3</sub>; d) H<sub>2</sub>N--OH.

В результате обработки (*S*)-*N*-[*N*-(4-метилпент-3-енил)-пирролин-2-илметилиден]-*o*-толуидина (**231**) кислотами Льюиса (FeCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>, MeAlCl<sub>2</sub>, Me<sub>2</sub>AlCl, EtAlCl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>AlCl, BF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub>) или Бренстеда (CF<sub>3</sub>COOH, TsOH) протекает формальная гетероциклизация Дильса–Альдера, и с выходом > 80% образуются 1,7-нафтиридины **232a,b**. Соотношение изомеров существенно зависит от природы используемого катализатора: в случае моновалентных кислот Льюиса типа MeAlCl<sub>2</sub> или EtAlCl<sub>2</sub> преимущественно образуется *цис*-изомер **232a** (99%), а с бивалентными кислотами Льюиса типа SnCl<sub>4</sub> или кислотами Бренстеда — *транс*-изомер **232b** (87–99%).<sup>150</sup>

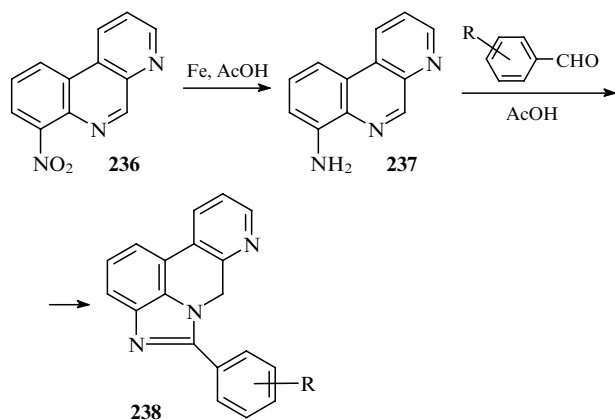


Взаимодействием диэтилового эфира ацетон-1,3-дикарбоновой кислоты (**233**) с *орто*-замещенными азидами пиридинового ряда **234a,b** синтезированы 1,2,3-триазоло- [1,5-*a*][1,7]нафтиридины **235a,b**.<sup>151</sup>



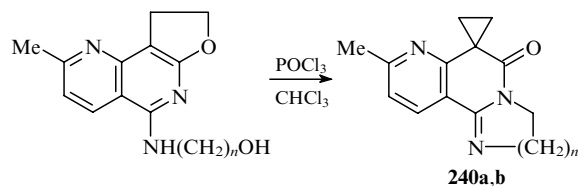
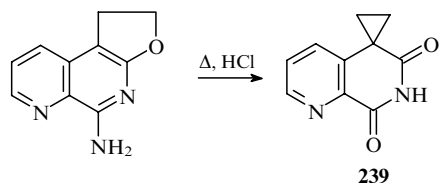
$\text{R}^1 = \text{CN}$  (**234a**),  $\text{CO}_2\text{Et}$  (**234b**);  $\text{R}^2 = \text{NH}_2$  (**235a**),  $\text{OH}$  (**235b**).

Восстановление 7-нитробензо[*f*][1,7]нафтиридина **236** железом в 80%-ной уксусной кислоте приводит к амину **237**, который в результате конденсации с ароматическими альдегидами образует бензоимидазо[4,3-*fg*][1,7]нафтиридины (**238**), обладающие антибактериальным и противогрибковым действием.<sup>152, 153</sup>



$\text{R} = \text{H, Me, NO}_2, \text{Cl}$ .

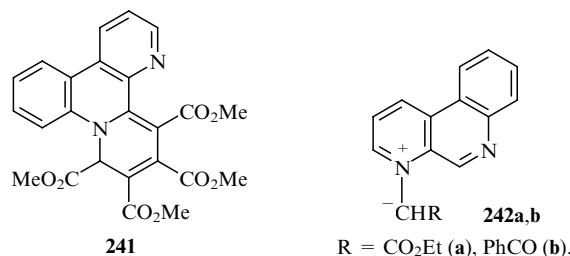
В результате перегруппировки амина 1,2-дигидрофуоро[3,2-*f*][1,7]нафтиридинового ряда образуется производное нафтиридина **239**, содержащее спироциклопропановый фрагмент.<sup>154</sup> Аналогичные производные 1,2-дигидрофуоро[2,3-*h*][1,7]нафтиридина, содержащие гидроксикаламиногруппу, при действии  $\text{POCl}_3$  дают имидазо[2,1-*f*]- (**240a**) или пиримидино[2,1-*f*][1,7]нафтиридины (**240b**) со спироциклопропановым фрагментом.<sup>155</sup>



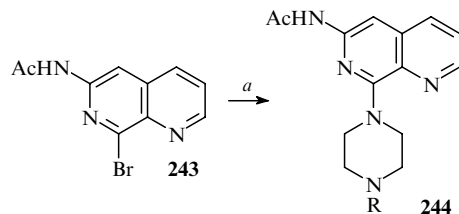
$n = 1$  (**a**),  $2$  (**b**).

Изучена реакция 5,8-дигалоген-1,7-нафтиридинов с амидом калия в жидком аммиаке и показано, что при этом образуется смесь амингалоген-, моногалоген- и моноаминопроизводных 1,7-нафтиридинов.<sup>156</sup>

Исследована реакционная способность 4,6-бензо[*h*][1,7]-нафтиридина в реакции Дильса-Альдера с малеиновой кислотой и диметилацетилендикарбоксилатом. В первом случае образуется соответствующая четвертичная соль, во втором — аддукт **241**.<sup>157</sup> 6-Этоксикарбонил- (**242a**) и фенацилметилиды (**242b**) использованы в качестве 1,3-диполей в реакциях с метакриловой кислотой, метилметакрилатом, бутилвиниловым эфиром, метилвинилкетон, малеиновым ангидридом и диметилацетилендикарбоксилатом.<sup>157, 158</sup>

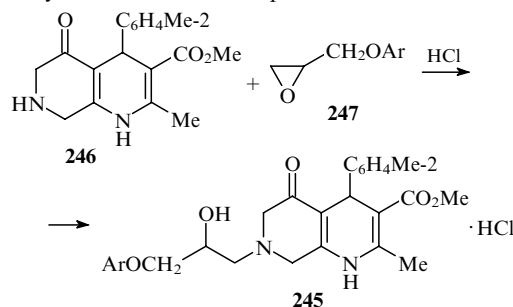


Взаимодействие 6-ацетида-8-бром-1,7-нафтиридина (**243**) с замещенными пиперазинами в присутствии  $\text{NaNH}$  приводит к 6-ацетида-8-(4-*R*-пиперазин-1-ил)-1,7-нафтиридинам **244**, обладающим противовоспалительным, антиаритмическим, кардиотоническим, сосудорасширяющим, бронхолитическим, мочегонным и антихолинэргическим действием.<sup>159–162</sup>

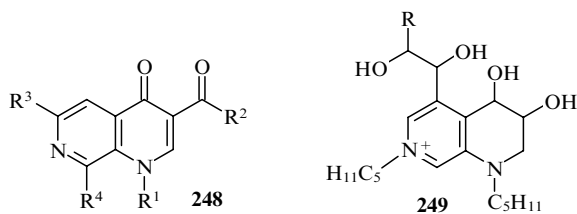


$\text{R} = \text{H, (CH}_2)_2\text{OH, CHO, Ar; a) N(CH}_2)_4\text{NR, EtO(CH}_2)_2\text{OH, NaNH}$ .

Хлоргидрат производного 1,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоты **245**, понижающий кровяное давление, получен из соединения **246** и оксирана **247** при кипячении в  $\text{MeOH}$  с последующим насыщением реакционной смеси  $\text{HCl}$ .<sup>163</sup>



Производные 1,7-нафтиридонов **248** заявлены в качестве антибактериальных,<sup>164–166</sup> а производные нафтиридина **249** — в качестве противодиабетических препаратов.<sup>167</sup>

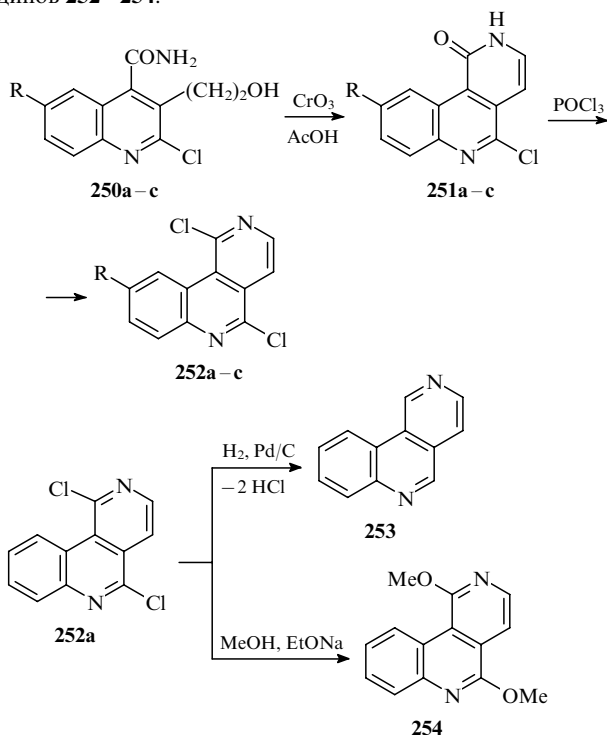


$R^1 = \text{H, Et, Bn; } R^2 = \text{OH, OAlk;}$   
 $R^3, R^4 = \text{Hal, Me}_2\text{N, OAlk.}$   
 $R = \text{H, HOCH}_2\text{CH(OH).}$

В последние несколько лет появились также сообщения о различной биологической активности и ряда других производных 1,7-нафтиридина.<sup>157, 168–172</sup>

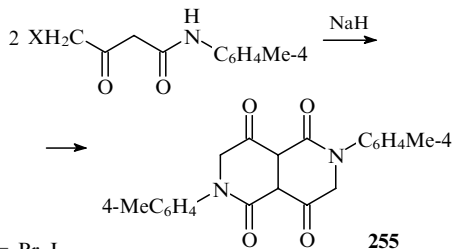
## V. 2,6-Нафтиридины

Судя по числу публикаций за последние 15 лет, химия 2,6-нафтиридинов значительно меньше привлекает внимание исследователей, чем химия 1,5-, 1,6- или 1,7-нафтиридинов. Среди разработанных в этот период методов синтеза следует отметить окислительную циклизацию 3-(2-гидроксиэтил)-4-карбамоилхинолинов **250a–c** действием  $\text{CrO}_3$  в ледяной  $\text{AcOH}$ , которая приводит к бензо[с][2,6]нафтиридинам **251a–c**, использованным в синтезе производных 2,6-нафтиридинов **252–254**.<sup>173</sup>



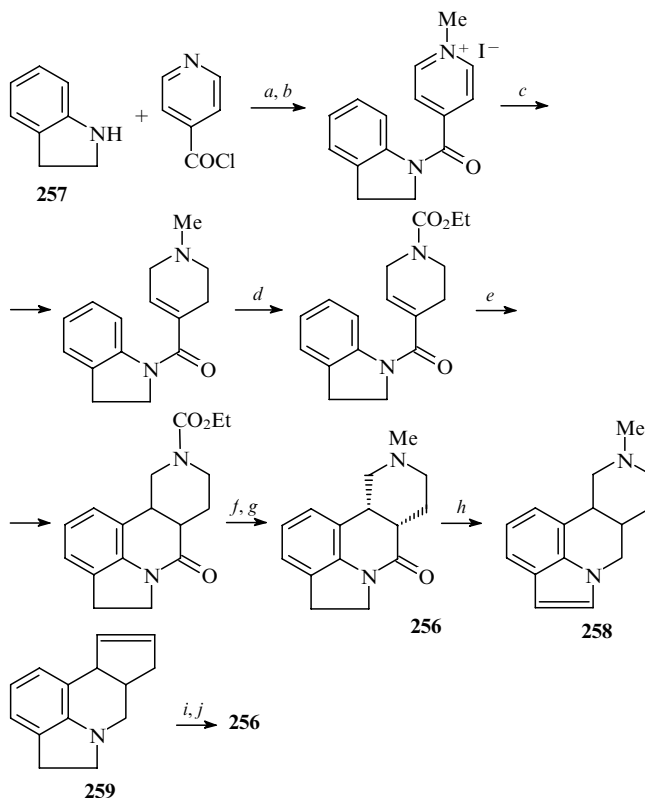
$R = \text{H (a), Cl (b), Me (c).}$

При обработке толуидидов галогензамещенных ацетоуксусных кислот гидридом натрия в диоксане происходит межмолекулярная циклизация с образованием полностью гидрированного 2,6-нафтиридинтетрона **255**.<sup>174</sup>



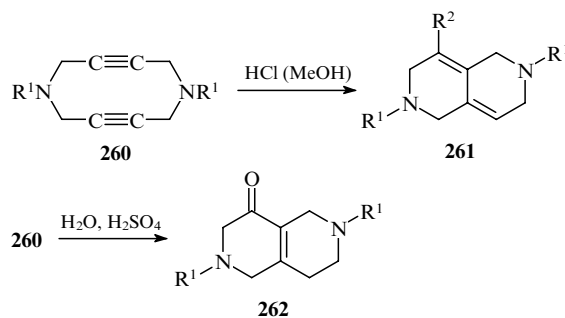
$X = \text{Br, I.}$

Индоло[1,7-*bc*][2,6]нафтиридин **256** — сильный и селективный антагонист серотониновых рецепторов подтипов 5- $\text{HT}_{2C/2B}$  с относительно слабым сродством к рецепторам 5- $\text{HT}_{2A}$ -подтипа.<sup>175–177</sup> Он синтезирован, исходя из индолина (**257**) и хлорангидрида изоникотиновой кислоты.<sup>175</sup> Окисление соединения **256**  $\text{MnO}_2$  приводит к индолоннафтирину **258**. Еще один путь к соединению **256** — окисление двойной связи в соединении **259** озонном или тетроксидом осмия с последующей обработкой метиламином.<sup>178</sup> Индолоннафтириды **256, 258** заявлены в качестве лекарственных препаратов для лечения нарушений аппетита, навязчивых состояний (страха, депрессий) и других заболеваний.<sup>177, 178</sup>



a)  $\text{Et}_3\text{N}$ ; b)  $\text{MeI}$ ; c)  $\text{NaBH}_4$ ; d)  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ ; e)  $h\nu$ ; f)  $\text{AlH}_3$ , THF;  
g) (–)-ди-*n*-толилвинная кислота; h)  $\text{MnO}_2$ ; i)  $\text{O}_3$  ( $\text{OsO}_4$ ); j)  $\text{MeNH}_2$ .

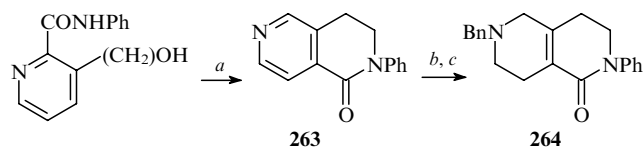
Взаимодействие 1,6-диалкил-1,6-дизаацетил-3,8-диенов **260** с различными органическими растворителями (циклогекса-1,4-диен, 9,10-дигидроантрацен, циклооктан) в качестве ловушек, или с такими реагентами, как  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$ , протекает высокорегииоселективно по механизму  $\text{AdE}_2$  и приводит к 1,2,3,5,6,7-гексагидро-2,6-нафтиридинам **261** с количественным выходом. При действии  $\text{H}_2\text{O}$  в присутствии  $\text{H}_2\text{SO}_4$  на диин **260** образуется нафтиридон **262** с выходом 15%.<sup>179, 180</sup>



$R^1 = \text{Me, Et, Pr}^i$ ;  $R^2 = \text{Cl, OMe.}$



Циклизация анилида 3-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоновой кислоты происходит под действием диэтилазodicарбоксилата и  $\text{Ph}_3\text{P}$ . Последующая обработка образовавшегося 2,6-нафтиридина **263** фенилбромидом и затем боргидридом натрия приводит к октагидро-2,6-нафтирину **264**, заявленному в качестве средства для профилактики и лечения шизофрении и депрессий.<sup>181</sup>

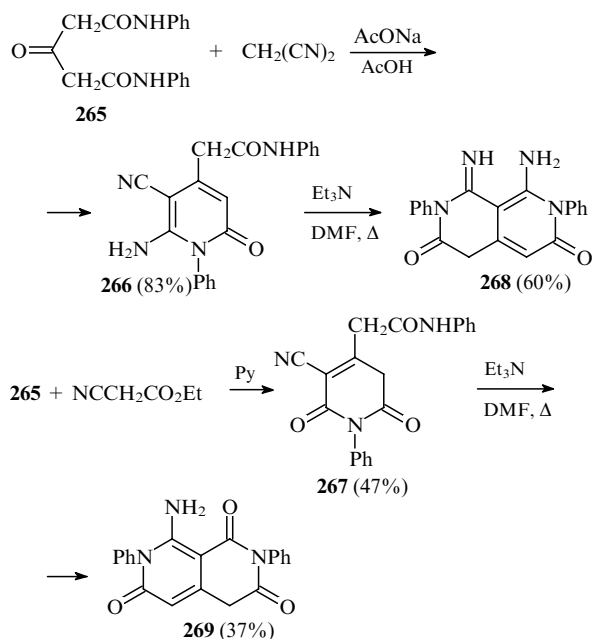


a)  $\text{EtO}_2\text{CN} = \text{NCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , THF; b)  $\text{BnBr}$ ,  $\text{PhMe}$ ; c)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ .

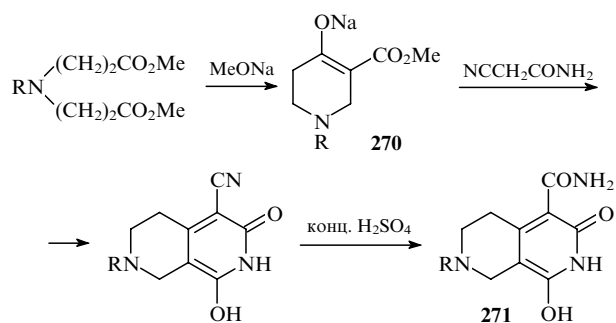
Сообщается, что 12-метоксикарбонил-2-метокси-2,6,8,9-тетрагидро-1*H*-индоло[7*a*,1*a*][2,6]-нафтиридин, выделенный из семян *Erythrina melanacantha* Yagms, может быть использован для лечения различных форм гипертонии и в качестве ингибитора агглютинации тромбоцитов.<sup>182</sup>

## VI. 2,7-Нафтиридины

Для синтеза 2,7-нафтиридинов используют разнообразные подходы. Так, дианилид 3-оксоглutarовой кислоты **265** реагирует с малононитрилом в присутствии ацетата натрия, давая производное пиридола **266**, а с этилцианоацетатом в пиридине образует производное тетрагидропиридиндиона **267**. Соединения **266** и **267** при нагревании с триэтиламином в ДМФА циклизуются с образованием замещенных 2,7-нафтиридин-3,6-дионов **268**, **269** соответственно.<sup>183</sup>



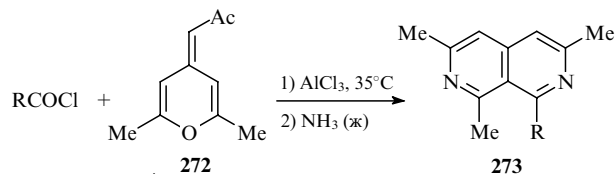
В результате циклизации бис(2-метоксикарбонилэтил)алкиламинов по Дикману под действием метилата натрия получены натриевые соли 4-гидроксис-3-метоксикарбонилтетрагидропиридинов **270**. Последние при конденсации с цианоацетамидом образуют 1-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-3-оксо-4-циано-2,7-нафтиридины, гидролиз которых приводит к 4-карбамоилпроизводным **271**, проявившим антиаритмическое действие.<sup>184</sup>



$\text{R} = \text{Et}, \text{Bn}$ .

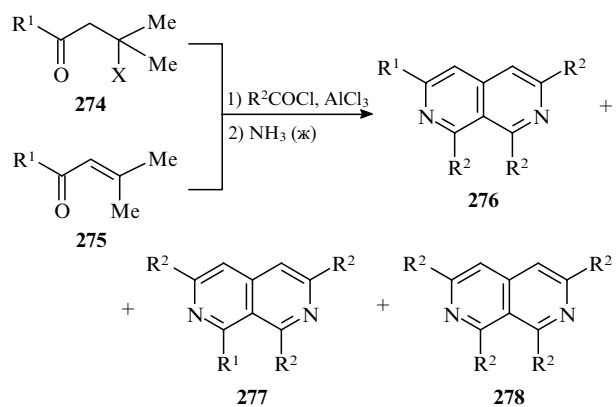
Одним из методов, использованных для получения алкилзамещенных 2,7-нафтиридинов, является ацилирование спиртов, кетонов или алкенов в присутствии  $\text{AlCl}_3$  с последующей обработкой реакционной смеси аммиаком. Однако эти реакции не всегда идут достаточно региоселективно. Так, при взаимодействии ацетилхлорида с *трет*-бутиловым спиртом или изобутиленом в присутствии  $\text{AlCl}_3$  с последующей обработкой  $\text{NH}_4\text{OH}$  наряду с другими продуктами реакции образуется 1,3,6,8-тетраметил-2,7-нафтиридин.<sup>185, 186</sup>

При действии избытка хлорангидридов жирных кислот на пиран **272** в присутствии  $\text{AlCl}_3$  и последующей обработке жидким аммиаком региоселективно образуются 1-алкил-3,6,8-триметил-2,7-нафтиридины **273**.<sup>187</sup>



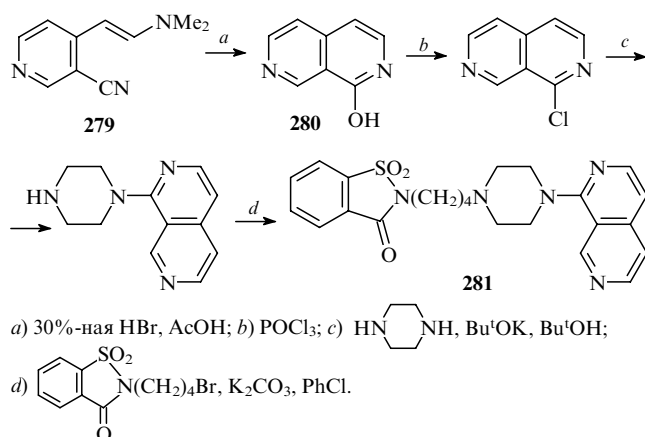
$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^n, \text{Pr}^i$ .

Ацилирование кетонов **274** или енонов **275** в присутствии  $\text{AlCl}_3$  проходит неселективно. Последующая обработка жидким аммиаком приводит к смеси 1,3,6,8-тетраалкил-2,7-нафтиридинов **276**, **277** наряду с симметрично замещенными нафтиридинами **278** и пиколинами.<sup>188</sup>

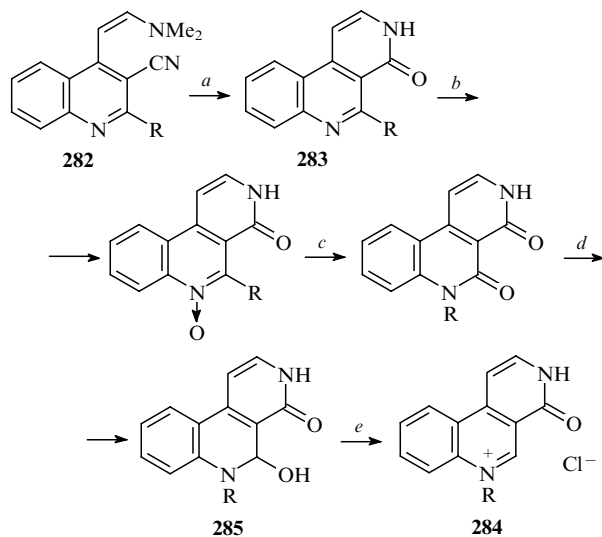


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^i; \text{X} = \text{OH}, \text{OMe}$ .

Еще одна реакция, используемая в синтезе производных 2,7-нафтиридинов, — внутримолекулярная циклизация енаминонитрилов при действии кислотных катализаторов. Так, соединение **279** циклизуется в 1-гидрокси-2,7-нафтиридин (**280**), используемый в синтезе седативного средства **281**.<sup>189</sup>

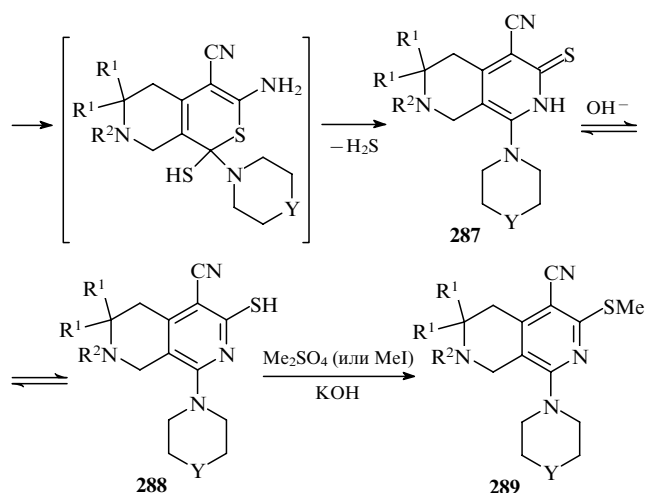
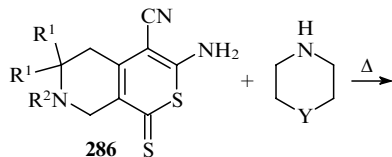


Аналогичная циклизация енаминонитрила **282** в полифосфорной кислоте дает бензо[с][2,7]нафтиридин **283**, превращенный в хлорид перлолина (**284**) (алкалоида злаковых перлолина (**285**)).<sup>190</sup> Изучены масс-спектры соединения **285**.<sup>191</sup>



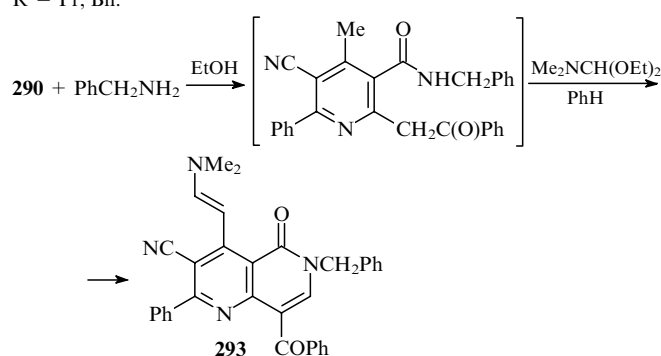
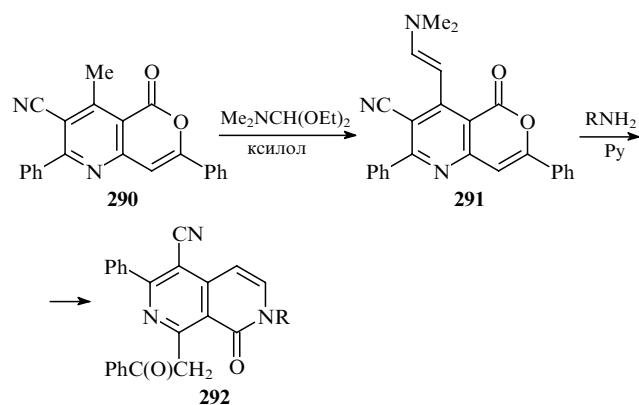
R = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; а) PPA; б) 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H; в) *hν*, MeOH;  
 д) [MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>2</sub>AlH<sub>2</sub>Na; е) HCl.

Еще один подход к синтезу 2,7-нафтиридинов включает рециклизацию пиридиотиопирантионов и пиридиотиопирантионов. Так, рециклизация тиопирантионов **286** при нагревании с морфолином, пиперином или пиперазином в абсолютном этаноле протекает через нуклеофильную атаку тиокарбонильной группы амином, разрыв связи C(1)–S тиопиранового кольца и перегруппировку с образованием в конечном итоге 2,7-нафтиридин-3(2*H*)-тионов **287**. Показано, что соединения **287** в кристаллическом виде существуют в тионной таутомерной форме, а в растворе они находятся в равновесии с тиольной формой **288**. Их метилирование Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> или MeI в водном или спиртовом растворе KOH происходит с образованием тиометильных производных **289**, проявляющих антибактериальную активность.<sup>192</sup>

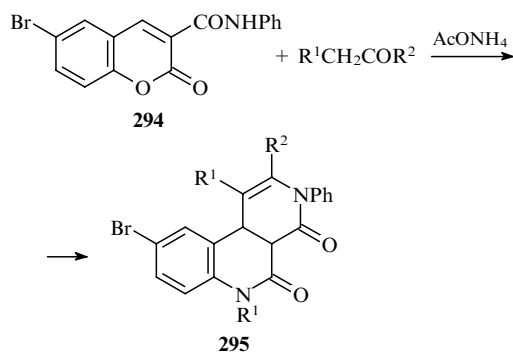


R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = Me, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; Y = O, CH<sub>2</sub>, NH.

Конденсацией замещенного пирано[4,3-*b*]пиридин-5-она **290** с диметилацеталем диметилформамида в ксилоле получен енамин **291**, который при обработке первичными аминами превращается в результате рециклизации в 2-алкил-8-фенацил-5-циано-2,7-нафтиридин-1(2*H*)-оны **292**.<sup>193</sup> Показано, что изменение последовательности действия реагентов на пиранон **292** (вначале обработка бензиламином, а затем конденсация с диметилацеталем диметилформамида) приводит к 6-бензил-8-бензоил-4-(2-диметиламиновинил)-2-фенил-3-циано-1,6-нафтиридин-5(6*H*)-ону (**293**).

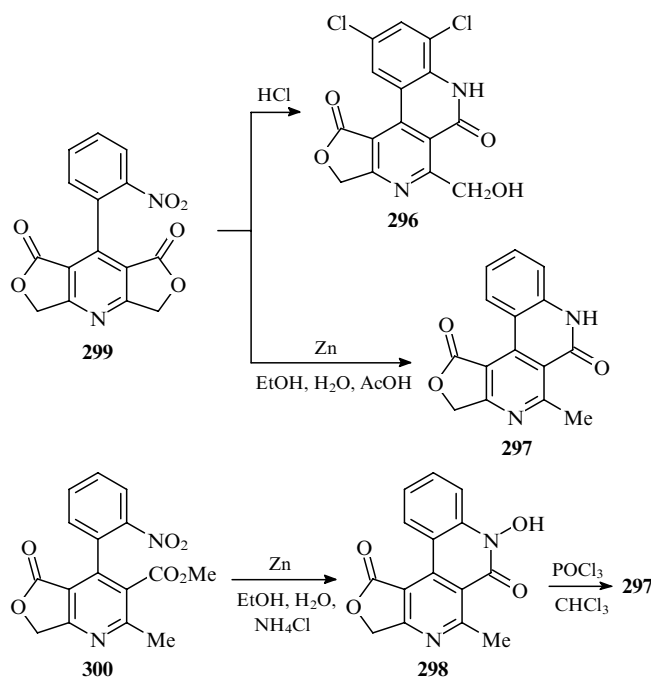


При действии кетонов на 3-(фенилкарбамоил)кумарин (**294**) в присутствии ацетата аммония в этаноле при 20°C или без растворителя при 170°C образуются бензо[с][2,7]-нафтиридины **295**.<sup>194</sup>

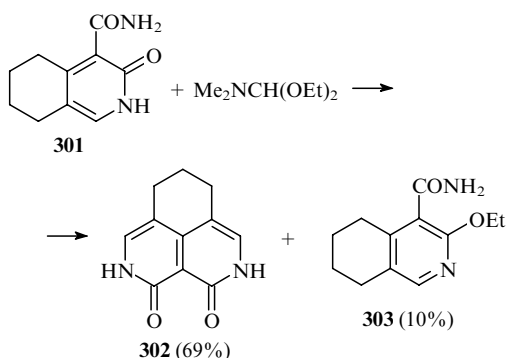


$R^1 = H, Me; R^2 = Me, Et; R^1-R^2 = (CH_2)_4$ .

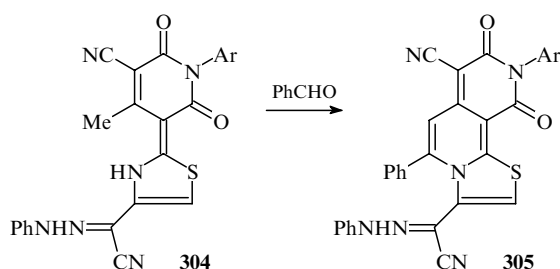
Описано также получение конденсированных тетрагидро-2,7-нафтиридин-1,6-дионов (**296–298**) восстановительной циклизацией дифуропиридина **299** и дифуропиридина **300**.<sup>195</sup>



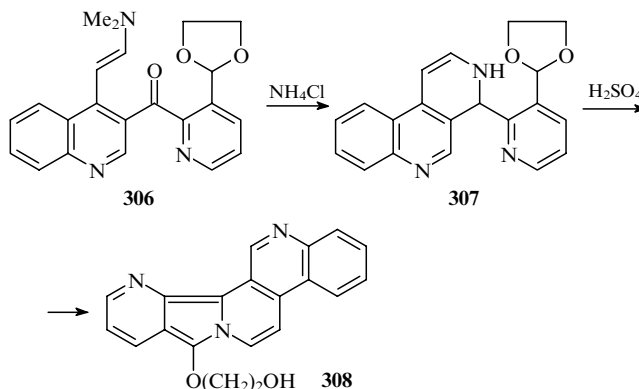
В синтезе аннелированных 2,7-нафтиридинов использован и ряд других подходов. Так, взаимодействием гексагидро-3-оксоизохинолин-4-карбоксиамида (**301**) с диэтилацеталем диметилформамида получен 4,5-триметил-1,2,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1,8-дион (**302**) в смеси с продуктом O-алкилирования **303**.<sup>196</sup>



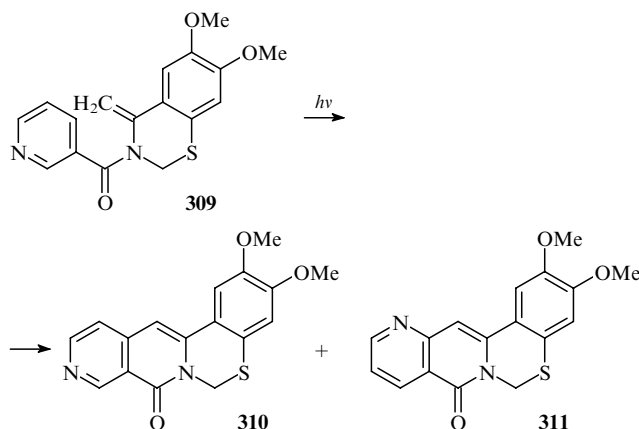
3-(2,3-Дигидротиазол-2-илиден)тетрагидропиридиндион (**304**) при обработке бензальдегидом циклоконденсируется с образованием тиазоло[2,3-*a*][2,7]нафтиридина (**305**).<sup>197</sup>



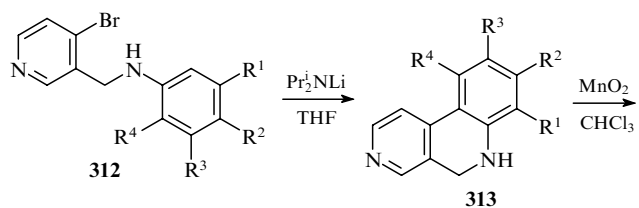
Енамин **330** циклизуется с образованием 2,7-нафтиридина **307** при действии хлористого аммония. Соединение **307** при обработке  $H_2SO_4$  трансформируется в бензо[*f*]пироло[2',3':3,4]пирроло[2,1-*a*][2,7]нафтиридин **308**.<sup>198</sup>

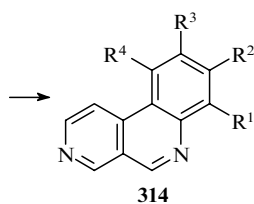


В результате фотоциклизации (облучение ртутной лампой низкого давления мощностью 10 Вт, MeOH, атмосфера  $N_2$ , 5 ч) 4-метилиден-3-никотиноилтетрагидро-1,3-бензотиазина **309** получена смесь изомерных 6*H*,8*H*-нафтиридино-1,3-бензотиазин-8-онов **310**, **311**.<sup>187</sup>



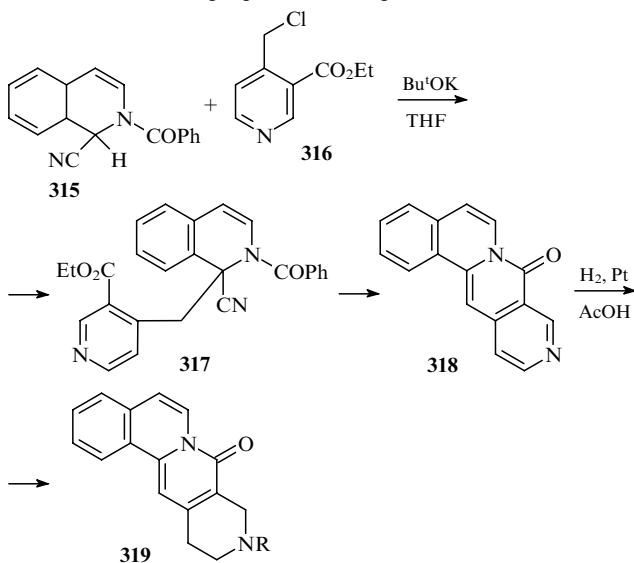
Внутримолекулярным циклодегидробромированием замещенных *N*-[(4-бром-3-пиридил)метил]анилинов **312** с последующим дегидрированием полупродуктов **313** получены бензонафтиридины **314**.<sup>199</sup>





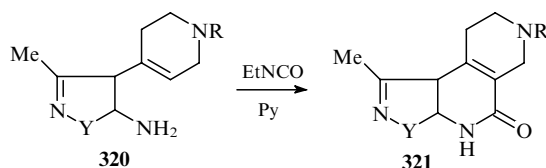
$R^1, R^2, R^3, R^4 = H, Me, OMe.$

Обработкой производного изохинолина **315** этиловым эфиром 4-хлорметилникотиновой кислоты **316** в присутствии  $Bu^tOK$  синтезировано производное изохинолина **317**, циклизующееся в изохинолино[2,1-*b*][2,7]нафтиридин-8-он (**318**).<sup>200</sup> Последний не восстанавливается  $NaBH_4$  или  $NaBH_3CN$  в  $AcOH$  или  $Ac_2O$ ,  $AcOH$ , хотя при гидрировании водородом над  $Pt$  в  $AcOH$  он превращается в производные **319**.



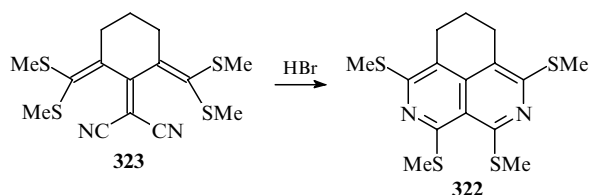
$R = H, Ac.$

При кипячении замещенных гетериламинов **320** с трехкратным количеством этилизоцианата в пиридине образуются конденсированные, частично гидрированные 2,7-нафтиридины **321**.<sup>201</sup>

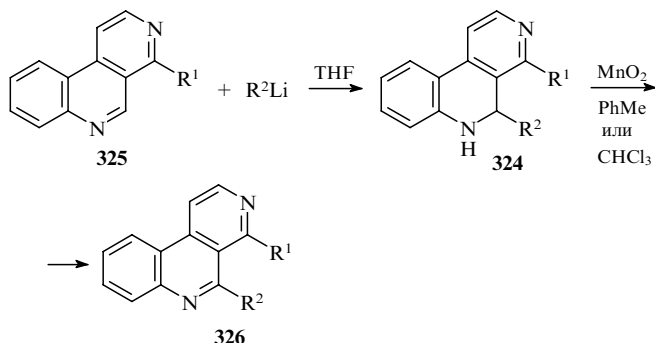


$R = Me, Ac; Y = O, NMe.$

Оригинальный метод получения аннелированного тетраметилтиозамещенного 2,7-нафтиридина **322** основан на циклизации 2,6-бис[бис(метилтио)метилен]циклогексидиленмалонитрила (**323**) под действием газообразного  $HBr$ .<sup>202</sup>

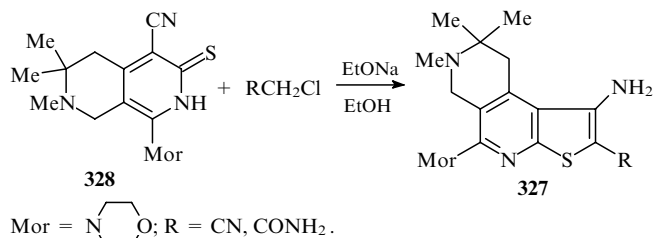


Дегидрирование 5,6-дигидропроизводных 2,7-нафтиридинов **324**, полученных в результате присоединения литийорганических соединений к 4-замещенным бензо-[*c*][2,7]нафтиридинам (**325**), приводит к нафтиридинам **326**.<sup>203</sup>



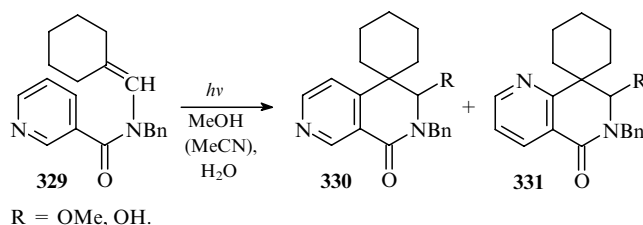
$R^1 = F, Cl, CONPr_2; R^2 = Bu, Ar, Het.$

Замещенные тетрагидротиено[2,3-*c*][2,7]нафтиридины **327** получены при взаимодействии нафтиридинтиона **328** с производными хлоруксусной кислоты в этаноле в присутствии этилата натрия (реакция Торпа – Циглера). Изучены их нейротропные свойства.<sup>204</sup>



$Mor = \text{N-methylpiperidine ring}; R = CN, CONH_2.$

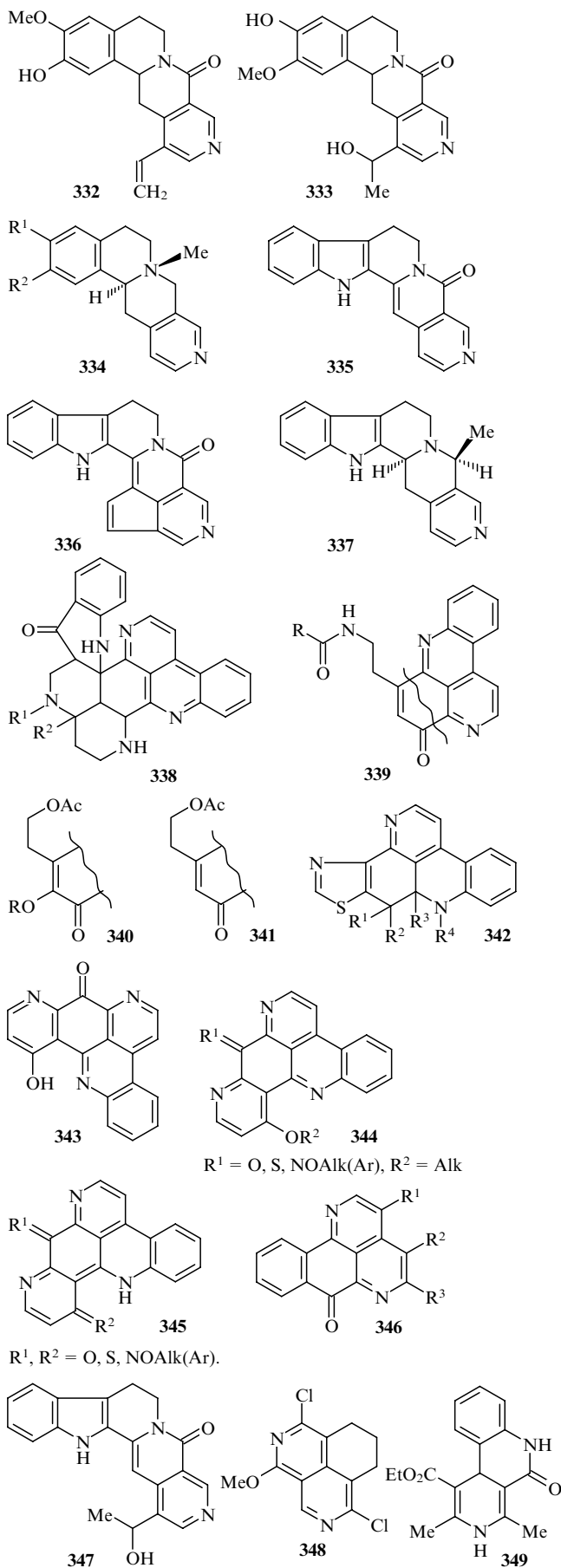
При УФ-облучении *N*-ароиленамида **329** в метаноле или водном ацетонитриле образуются смеси региоизомерных спироциклоаддуктов **330**, **331**. При проведении реакции в циклогексане растворитель не участвует в реакции, и в соединениях **330**, **331**  $R = H$ .<sup>205</sup>



$R = OMe, OH.$

Опубликован ряд работ, в которых отмечено, что структурный фрагмент 2,7-нафтиридина содержат алкалоиды алангимардин (**332**),<sup>206</sup> изоаламардин (**333**),<sup>207</sup> аламардин (**334**) и *эпи*-аламардин,<sup>208</sup> науклефин (**335**),<sup>209–210</sup> наулафин (**336**),<sup>211</sup> нормалидин (**337**),<sup>212</sup> эулистоны **338**,<sup>213</sup> цистодитины **339–341**,<sup>214</sup> куанониамины **342**,<sup>215</sup> меридин (**343**) с фунгистатическим действием,<sup>216</sup> алкалоиды **344**, **345**, обладающие высокой фунгицидной и противораковой активностью,<sup>217</sup> а также другие биологически активные соединения, такие как сампангин (**346**) с антибактериальным действием,<sup>218, 219</sup> биосинтетический предшественник камптотецина **347** с противораковой активностью,<sup>220</sup> аналог оливецина **348**,<sup>221</sup> бензопроизводное **349**, пригодное для лечения астмы и понижения кровяного давления.<sup>222</sup> Приведены также данные о противосудорожной активности производных 2,7-нафтиридина.<sup>223</sup>

\* \* \*



Проведенный анализ литературных данных, опубликованных в последние 15 лет по синтезу, свойствам и биологической активности пяти изомерных пиридопиридинов (1,5-, 1,6-, 1,7-, 2,6-, 2,7-нафтиридинов), свидетельствует о возрастающем интересе исследователей к различным аспектам химии этих гетероциклических систем. Это обусловлено, как правило, практической полезностью их производных, обладающих чрезвычайно широким спектром биологической активности.

Обзор написан при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-32965).

## Литература

1. В.П.Литвинов, С.В.Роман, В.Д.Дяченко. *Успехи химии*, **69**, 218 (2000)
2. A.Couture, E.Deniau, P.Grandclaudeon, C.Simion. *Synthesis*, 1227 (1993)
3. Заявка 2548667 Франция; *Chem. Abstr.*, **103**, 71302 (1985)
4. Пат. 130878 Европа; *Chem. Abstr.*, **102**, 220856 (1985)
5. H.Irikawa, Y.Okumara. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 3797 (1987)
6. Пат. 327426 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 23970 (1991)
7. G.Viti, D.Giannotti, R.Nannicini, G.Balacco, V.Pestellini. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5939 (1994)
8. Пат. 4652567 США; *РЖХим.*, 1 О 109П (1988)
9. Пат. 4742061 США; *РЖХим.*, 6 О 35П (1989)
10. Пат. 4742171 США; *РЖХим.*, 9 О 33П (1989)
11. WO PCT 9818795; *Chem. Abstr.*, **128**, 321632 (1998)
12. J.Malm, A.B.Hörfeldt, S.Gronowitz. *Heterocycles*, **37**, 331 (1994)
13. G.B.Barlin, S.J.Ireland. *Aust. J. Chem.*, **41**, 1727 (1988)
14. G.B.Barlin, C.Jiravinyu. *Aust. J. Chem.*, **43**, 1175 (1990)
15. G.B.Barlin, C.Jiravinyu. *Aust. J. Chem.*, **44**, 151 (1991)
16. G.B.Barlin, W.-L.Tan. *Aust. J. Chem.*, **38**, 905 (1985)
17. G.B.Barlin, W.-L.Tan. *Aust. J. Chem.*, **39**, 51 (1986)
18. G.B.Barlin, S.J.Ireland, T.M.T.Nguyen, B.Kotecka, K.H.Rieckmann. *Aust. J. Chem.*, **47**, 1143 (1994)
19. G.B.Barlin, S.J.Ireland, Ch.Jiravinyu, Yan Jing-He. *Aust. J. Chem.*, **44**, 677 (1991)
20. G.B.Barlin, W.-L.Tan. *Aust. J. Chem.*, **38**, 459 (1985)
21. G.B.Barlin, W.-L.Tan. *Aust. J. Chem.*, **37**, 2469 (1984)
22. G.B.Barlin, S.J.Ireland, C.Jiravinyu, T.M.T.Nguyen, B.Kotecka, K.H.Rieckmann. *Aust. J. Chem.*, **46**, 1695 (1993)
23. Пат. 5240916 США; *РЖХим.*, 13 О 85П (1995)
24. Пат. 5110347 США; *РЖХим.*, 3 О 274П (1994)
25. M.Wozniak, M.Tomula. *Liebigs Ann. Chem.*, 471 (1993)
26. R.N.Castle, S.Pakray, G.E.Martin. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1997 (1991)
27. A.Achenbach, B.Düthorn, R.Waibel. *Liebigs Ann. Chem.*, 1159 (1992)
28. Пат. 2590990 Франция; *РЖХим.*, 15 О 118П (1988)
29. A.A.Adesomoju, M.V.Lakshmikantham, M.P.Cava. *Heterocycles*, **32**, 1461 (1991)
30. Пат. 216622 СССР; *РЖХим.*, 8 О 156П (1985)
31. Пат. 646166 Швейцария; *РЖХим.*, 14 О 167П (1985)
32. Пат. 2562894 Франция; *РЖХим.*, 15 О 146П (1986)
33. Пат. 3409185 ФРГ; *РЖХим.*, 19 О 102П (1986)
34. Пат. 60-248688 Япония; *РЖХим.*, 23 О 166П (1986)
35. L.Czibula, A.Nemes, G.Visky, M.Farkas, Z.Szombathelyi, E.Karpati, P.Sohar, M.Kessel, J.Kreidl. *Liebigs Ann. Chem.*, 221 (1993)
36. Пат. 279887 ГДР; *РЖХим.*, 8 О 135П (1991)
37. Пат. 59-93080 Япония; *РЖХим.*, 8 О 136П (1985)
38. WO PCT 99 29318; *Chem. Abstr.*, **131**, 44810 (1999)
39. Пат. 4105386 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **118**, 82835 (1993)
40. W.Sliwa, B.Minanowska. *Pr. Nauk.-Wyzsza Szk. Pedagog. Czesochowa, Chem.*, **1**, 177 (1997); *Chem. Abstr.*, **129**, 175215 (1998)
41. Пат. 4517190 США; *РЖХим.*, 1 О 127П (1985)
42. Пат. 4532247 США; *РЖХим.*, 7 О 126П (1986)
43. Пат. 4567186 США; *РЖХим.*, 15 О 137П (1986)
44. Пат. 4559347 США; *РЖХим.*, 16 О 96П (1986)
45. Пат. 4604399 США; *РЖХим.*, 9 О 166П (1987)

46. Пат. 4650806 США; *РЖХим.*, 1 О 53П (1988)
47. B.Singh, G.Y.Lesher. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 2085 (1990)
48. B.Singh. *Synthesis*, 279 (1992)
49. Пат. 4634772 США; *РЖХим.*, 16 О 76П (1987)
50. Пат. 4657915 США; *РЖХим.*, 1 О 107П (1988)
51. Пат. 4697021 США; *РЖХим.*, 12 О 80П (1988)
52. Пат. 4716170 США; *РЖХим.*, 18 О 75П (1988)
53. M.Balogh, I.Hermecz, G.Naray-Szabo, K.Simon, Z.Meszaros. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 753 (1986)
54. M.Balogh, I.Hermecz, K.Simon, L.Pusztay. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1755 (1989)
55. G.Toth, A.Kovacs, M.Balogh, I.Hermecz. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 497 (1991)
56. J.Kleinschroth, K.Mannhardt, J.Hartenstein, G.Satzinger. *Synthesis*, 859 (1986)
57. Пат. 3327650 ФРГ; *Chem. Abstr.*, 21 О 167П (1985)
58. Пат. 3431303 ФРГ; *РЖХим.*, 23 О 131П (1986)
59. Пат. 3502790 ФРГ; *РЖХим.*, 7 О 112П (1987)
60. Пат. 3605743 ФРГ; *РЖХим.*, 6 О 93П (1988)
61. Пат. 3602655 ФРГ; *РЖХим.*, 10 О 97П (1988)
62. Пат. 477488 Япония; *РЖХим.*, 19 О 40П (1995)
63. Пат. 3609785 ФРГ; *РЖХим.*, 23 О 60П (1988)
64. B.Singh, E.R.Bakon, G.Y.Lesher, Sh.Robinson, P.O.Pennock, D.C.Bode, E.D.Pagani, R.G.Bentley, M.J.Connel, L.T.Hamel, P.J.Silver. *J. Med. Chem.*, **38**, 2546 (1995)
65. I.C.Ivanov, E.V.Stoyanov, P.S.Denkova, V.S.Dimitrov. *Liebigs Ann. Chem.*, 1777 (1997)
66. Н.З.Тугушева, Л.В.Ершов, В.Г.Граник, Г.Я.Шварц, Р.Д.Сюбаев, М.Д.Машковский. *Хим.-фарм. журн.*, **20**, 830 (1986)
67. Н.З.Ялышева, Н.П.Соловьева, В.В.Чистяков, Ю.Н.Шейнкер, В.Г.Граник. *Химия гетероцикл. соединений*, 1118 (1986)
68. A.W.Erian, S.M.Sherif, A.-Z.A.Alassar, Y.M.Elkholy. *Tetrahedron*, **50**, 1877 (1994)
69. K.-H.Nietsch, R.Troschütz, H.J.Roth. *Arch. Pharm.*, **318**, 175 (1985)
70. Пат. 4748246 США; *Chem. Abstr.*, **109**, 110425 (1988)
71. Пат. 4751305 США; *РЖХим.*, 7 О 63П (1989)
72. Пат. 4808612 США; *Chem. Abstr.*, **110**, 231609 (1989)
73. A.Shiozawa, Y.-i.Ichikawa, C.Komuro, S.Kurashige, H.Miyazaki, H.Yamanaka, T.Sakamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2522 (1984)
74. J.B.Sainani, A.C.Shah, V.P.Arya. *Indian J. Chem.*, **B34**, 17 (1995)
75. Пат. 3502831 ФРГ; *РЖХим.*, 7 О 113П (1987)
76. C.Rivallé, C.Huel, E.Bisagni. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 577 (1989)
77. Пат. 5391554 США; *РЖХим.*, 14 О 37П (1996)
78. В.И.Сигова, М.Е.Коншин. *Журн. общ. химии*, **54**, 2083 (1984)
79. С.В.Ухов, М.Е.Коншин. *Химия гетероцикл. соединений*, 238 (1989)
80. С.В.Ухов, М.Е.Коншин. *Химия гетероцикл. соединений*, 92 (1992)
81. A.Nemazany, N.Haider. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 397 (1997)
82. A.Nemazany, N.Haider. *Electron. Conf. Heterocycl. Chem.*, 1996; *Chem. Abstr.*, **127**, 205495 (1997)
83. R.D.Clark, D.B.Repke, A.T.Kilpatrick, C.M.Brown, A.C.MacKinnon, R.U.Claude, M.Spedding. *J. Med. Chem.*, **32**, 2034 (1989)
84. R.D.Clark, D.B.Repke, J.Berger, J.T.Nelson, A.T.Kilpatrick, C.M.Brown, A.C.MacKinnon, R.U.Claude, M.Spedding. *J. Med. Chem.*, **34**, 705 (1991)
85. Пат. 4791108 США; *РЖХим.*, 18 О 46П (1989)
86. Пат. 288196 Европа; *Chem. Abstr.*, **110**, 173210 (1989)
87. Пат. 4956365 США; *РЖХим.*, 5 О 54П (1992)
88. Пат. 4960891 США; *РЖХим.*, 6 О 42П (1992)
89. Пат. 5229387 США; *РЖХим.*, 7 О 72П (1995)
90. Пат. 5231181 США; *РЖХим.*, 7 О 73П (1995)
91. J.C.Rohloff, N.H.Dyson, J.O.Gardner, T.V.Alfredson, M.L.Sparacino, J.Robinson III. *J. Org. Chem.*, **58**, 1935 (1993)
92. *Pharmacoprospect. Vol. 13*. (Ed. I.Hutton). PJB Publications, Richmond, 1992. P. 648a
93. R.D.Clark, A.D.Michel, R.L.Whiting. In *Progress in Medical Chemistry. Vol. 23*. (Eds G.P.Ellis, G.B.West). Elsevier, Amsterdam, 1986. P. 1
94. P.Balczewski, M.K.J.Mallon, J.D.Street, J.A.Joule. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3193 (1990)
95. Пат. 59-48482 Япония; *РЖХим.*, 1 О 207П (1986)
96. N.Nishiwaki, M.Komatsu, Y.Ohshiro. *Synthesis*, 41 (1991)
97. V.K.Jahalani, L.P.Ghalsasi, S.P.Acharya, R.N.Usgaonkar. *Indian J. Chem.*, **B28**, 173 (1989)
98. P.J.Victory, J.Teixido, J.I.Borrell, N.Busquests. *Heterocycles*, **36**, 1 (1993)
99. J.N.Reed, J.Rotchford, D.Strickland. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5725 (1988)
100. P.-L.Compagnon, F.Gasquez, T.Kimny. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **95**, 49 (1986)
101. В.Н.Нестеров, В.Д.Дяченко, Ю.А.Шаранин, Ю.Т.Стручков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 437 (1996)
102. В.Д.Дяченко, С.В.Роман, В.П.Литвинов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 121 (2000)
103. С.В.Роман, В.Д.Дяченко, В.П.Литвинов. В кн. *Органический синтез и комбинаторная химия. (Тез. докл. Междунар. конф.)*. Звенигород, 1999. П-58
104. С.В.Роман, В.Д.Дяченко, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1435 (1999)
105. Л.С.Васильев, Ф.Э.Суржиков, О.Г.Азаревич, В.С.Богданов, В.А.Дорохов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1510 (1994)
106. R.M.Mohareb, S.M.Fahmy. *Z. Naturforsch., B Chem. Sci.*, **40**, 1537 (1985)
107. J.M.Robinson, L.W.Brent, C.Chau, K.A.Floyd, S.L.Gilham, T.L.McMahan, D.J.Magda, T.J.Motycka, M.J.Pack, A.L.Roberts, L.A.Seally, S.L.Simpson, R.R.Smith, K.N.Zalesny. *J. Org. Chem.*, **57**, 7352 (1992)
108. I.A.El-Saaka. *J. Chem. Res. (S)*, 434 (1996)
109. A.T.M.Marcelis, H.C.van der Plas. *Tetrahedron*, **45**, 2693 (1989)
110. E.L.Gaidarova, A.A.Borisenko, T.I.Chumakov, A.V.Mel'nikov, I.S.Orlov, G.V.Grishina. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7767 (1998)
111. T.Siener, U.Mueller, M.Jansen, U.Holzgrabe. *Pharmazie*, **53**, 442 (1998)
112. R.N.Radinov, S.D.Simova, M.A.Haimova. *Изв. хим. Бъл. АН*, **22**, 144 (1989); *РЖХим.*, 24 Ж 432 (1989)
113. R.Friary, J.H.Schwerdt, V.Seidl, F.J.Villani. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 189 (1990)
114. Пат. 5070086 США; *РЖХим.*, 7 О 83П (1993)
115. K.R.Prasad, M.Darbarwar. *Synth. Commun.*, **22**, 2479 (1992)
116. K.R.Prasad, M.Darbarwar. *Org. Prep. Proced. Int.*, **27**, 547 (1995)
117. C.W.G.Fishwick, R.C.Storr, P.W.Manley. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1304 (1984)
118. J.I.Levin. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2355 (1989)
119. Y.Miki, O.Tomii, M.Utsunomiya, S.Takemura, M.Ikeda. *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3588 (1986)
120. K.Görlitzer, C.Heinrici. *Arch. Pharm.*, **321**, 477 (1988)
121. Пат. 491090 Япония; *РЖХим.*, 2 О 91П (1995)
122. S.M.Hussain, A.M.El-Reedy, T.M.Abdin. *Gazz. Chim. Ital.*, **118**, 623 (1988)
123. V.Ojea, I.Muinelo, M.C.Figueroa, M.Ruiz, J.M.Quintela. *Synlett*, 622 (1995)
124. J.Svetlik, F.Turecek, V.Hanus. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2053 (1988)
125. T.Sakamoto, N.Miura, Y.Kondo, H.Yamanaka. *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2018 (1986)
126. Н.И.Смеккая, А.М.Жидкова, Н.А.Мухина, В.Г.Граник. *Химия гетероцикл. соединений*, 1287 (1984)
127. Пат. 5367078 США; *РЖХим.*, 5 О 75П (1996)
128. Пат. 5424433 США; *РЖХим.*, 5 О 59П (1997)
129. Пат. 5424434 США; *РЖХим.*, 5 О 82П (1997)
130. Пат. 58-7626 Япония; *РЖХим.*, 2 О 123П (1985)
131. S.Mishio, T.Hirose, A.Minamida, J.-i.Matsumoto, S.Minami. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4402 (1985)
132. Пат. 5180719 США; *РЖХим.*, 11 О 72П (1994)
133. Пат. 5281703 США; *РЖХим.*, 13 О 81П (1995)
134. WO PCT 94-12173; *РЖХим.*, 3 О 76П (1996)
135. Пат. 59-219292 Япония; *РЖХим.*, 1 О 184П (1986)
136. A.Belicova, M.Seman, V.Milata, D.I.Ilavsky, L.Ebringer. *Folia Microbiol. (Prague)*, **42**, 193 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 63024 (1997)
137. Пат. 10182462 Япония; *Chem. Abstr.*, **129**, 153228 (1998)
138. WO PCT 97-34894; *Chem. Abstr.*, **127**, 318884 (1997)
139. WO PCT 98-54184; *Chem. Abstr.*, **130**, 38370 (1999)
140. WO PCT 99-00388; *Chem. Abstr.*, **130**, 110251 (1999)
141. WO PCT 99-03857; *Chem. Abstr.*, **130**, 125079 (1999)
142. Пат. 4596873 США; *РЖХим.*, 7 О 110П (1987)
143. Пат. 4618678 США; *РЖХим.*, 15 О 147П (1987)

144. H.Natsugari, Y.Ikeura, Y.Kiyota, Y.Ishichi, T.Ishimaru, O.Saga, H.Shirafuji, T.Tanaka, I.Kamo, T.Doi, M.Otsuka. *J. Med. Chem.*, **38**, 3106 (1995)
145. M.Blanco, M.G.Lorenzo, I.Perillo, C.B.Schapira. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 361 (1996)
146. A.Niimi, Y.Nagao, Y.Abe, T.Misono. *Chem. Express*, **6**, 45 (1991)
147. A.Couture, P.Grandclaudon, C.Simion, P.Woisel. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2643 (1995)
148. L.Capuano, W.Hell, C.Wamprecht. *Liebigs Ann. Chem.*, 132 (1986)
149. P.-E.Zhu, Ch.Chen. *Pharm. Ind.*, **19**, 55 (1989); *РЖХим.*, 5 О 120 (1990)
150. F.Linkert, S.Laschat, M.Knickmeier. *Liebigs Ann. Chem.*, 985 (1995)
151. R.K.Smalley, M.Teguiche. *Synthesis*, 654 (1990)
152. M.Paluszewski, W.Sliwa. *Aust. J. Chem.*, **46**, 1115 (1993)
153. Пат. 167956 Польша; *РЖХим.*, 20 О 46П (1996)
154. T.Hirota, T.Matsushita, K.Sasaki, S.Kashino. *Heterocycles*, **41**, 2565 (1995)
155. K.Sasaki, A.S.S.Rouf, T.Hirota. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 49 (1996)
156. M.Wozniak. *Pol. J. Chem.*, **62**, 305 (1988)
157. B.Bachowska, T.Zujewska. *Pol. J. Chem.*, **70**, 1324 (1996)
158. G.Matusiak. *Aust. J. Chem.*, **52**, 149 (1999)
159. Пат. 62-30780 Япония; *РЖХим.*, 2 О 83П (1988)
160. Пат. 4690924 США; *РЖХим.*, 10 О 98П (1988)
161. Пат. 63-48277 Япония; *РЖХим.*, 15 О 88П (1989)
162. Пат. 4866176 США; *РЖХим.*, 17 О 69П (1990)
163. Пат. 4551534 США; *РЖХим.*, 11 О 16П (1986)
164. S.Radl, P.Hradil. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **56**, 2420 (1991)
165. P.Hradil. *Cesk. Farm.*, **41**, 55 (1992)
166. P.Hradil. *Cesk. Farm.*, **41**, 194 (1992)
167. Пат. 563797 Европа; *Chem. Abstr.*, **120**, 106978 (1994)
168. WO PCT 97-03074; *Chem. Abstr.*, **126**, 199561 (1997)
169. WO PCT 97-48368; *Chem. Abstr.*, **128**, 88786 (1998)
170. WO PCT 98-18796; *Chem. Abstr.*, **128**, 321633 (1998)
171. Пат. 10109989 Япония; *Chem. Abstr.*, **129**, 16149 (1998)
172. Y.Ikeura, T.Ishimaru, T.Doi, M.Kawada, A.Fujishima, H.Natsugari. *Chem. Commun.*, 2141 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 52399 (1999)
173. P.Rajamanickam, P.Shanmugam. *Synthesis*, 541 (1985)
174. N.S.Ibrahim, K.U.Sadek, S.I.Aziz, M.H.Elnagdi. *Z. Naturforsch., B Chem. Sci.*, **40**, 129 (1985)
175. J.Nozulak, H.O.Kalkam, P.Floersheim, D.Hoyer, P.Scoffter, H.R.Buerki. *J. Med. Chem.*, **38**, 28 (1995)
176. H.Mühle, J.Nozulak, J.Cercus, E.Küstters, U.Buetler, G.Penn, W.Zaugg. *Chimia*, **50**, 209 (1996)
177. Пат. 473550 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **117**, 111583 (1992)
178. Пат. 4027018 ФРГ; *РЖХим.*, 2 О 76П (1993)
179. R.Gleiter, J.Ritter. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 2470 (1994)
180. J.Ritter, R.Gleiter. *Liebigs Ann. Chem.*, 1179 (1997)
181. Пат. 2299582 Англия; *РЖХим.*, 12 О 64П (1997)
182. Пат. 3336194 ФРГ; *РЖХим.*, 10 О 13П (1986)
183. A.M.El-Reedy, M.K.A.Ibrahim, S.M.Hussain, H.H.Moharram. *J. Prakt. Chem.*, **331**, 745 (1989)
184. Е.Г.Пароникян, С.Н.Сиракян, А.С.Норавян, Т.О.Асатрян, К.Ж.Маркарян, Р.А.Алексамян. *Хим.-фарм. журн.*, **30** (6), 13 (1996)
185. С.Н.Ерре, С.М.А.Россел. *Bull. Soc. Chim. Fr., Pt. 2*, 449 (1984)
186. Ф.А.Селимов, О.Г.Рутман, У.М.Джемилев. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 688 (1986)
187. C.Roussel, A.Merier, M.Gartier. *J. Org. Chem.*, **52**, 2935 (1987)
188. С.Н.Ерре, С.М.А.Россел. *Bull. Soc. Chim. Fr., Pt. 2*, 454 (1984)
189. Пат. 4859671 США; *РЖХим.*, 14 О 87П (1990)
190. A.B.Ridley, W.C.Taylor. *Aust. J. Chem.*, **40**, 631 (1987)
191. G.Dannhardt, K.K.Mayer, L.Steindl. *Chem. Ztg.*, **109**, 139 (1985)
192. Е.Г.Пароникян, Г.В.Мирзоян, А.С.Норавян, Д.А.Авакимян, Ю.З.Тер-Захарян. *Хим.-фарм. журн.*, **27** (11), 29 (1993)
193. В.А.Дорохов, А.Ю.Ягодкин, В.С.Богданов, С.В.Баранин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1079 (1997)
194. M.Y.El-Kady, G.H.Sayed, A.M.El-Gendy, M.El-Sherif. *Egypt. J. Chem.*, **28**, 63 (1985)
195. K.Görlitzer, U.Bartke, E.Schmidt. *Arch. Pharm.*, **324**, 105 (1991)
196. Л.Т.Гусс, Л.В.Ершов, В.Г.Граник. *Химия гетероцикл. соединений*, 1696 (1987)
197. R.M.Mohareb, H.F.Zohdi, S.M.Sherif, W.W.Wardkhan. *Tetrahedron*, **50**, 5807 (1994)
198. F.Bracher. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 157 (1993)
199. C.F.Nutailis, S.R.Marsh. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 971 (1992)
200. E.Reinmann, H.Bened. *Arch. Pharm.*, **327**, 539 (1994)
201. G.Winters, A.Sala, A. de Paoli, V.Ferri. *Synthesis*, 1052 (1984)
202. Пат. 279246 ГДР; *РЖХим.*, 18 О 75П (1991)
203. C.Cochennec, P.Rocca, F.Marsais, A.Godart, G.Queguiner. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 979 (1995)
204. Е.Г.Пароникян, Г.В.Мирзоян, А.С.Норавян, Э.М.Арзанунц, Р.С.Сукасян, И.С.Саркисян, И.М.Назарян, И.А.Джагапанян. *Хим.-фарм. журн.*, **31** (10), 34 (1997)
205. J.-C.Gramain, Y.Troin, D.Vallee-Goyet. *Tetrahedron*, **47**, 7301 (1991)
206. Jahangir, M.A.Brook, D.B.MacLean, H.L.Holland. *Can. J. Chem.*, **65**, 2362 (1987)
207. U.S.Chowdhury. *Tetrahedron*, **46**, 7893 (1990)
208. E.Reinmann, H.Renz. *Monatsh. Chem.*, **125**, 1397 (1994)
209. Jahangir, M.A.Brook, D.B.MacLean, H.L.Holland. *Tetrahedron*, **43**, 5761 (1987)
210. R.Vohra, D.B.MacLean. *Heterocycles*, **39**, 445 (1994)
211. D.B.Repke, Jahangir, M.A.Brook, R.D.Clark, J.T.Nelson. *Heterocycles*, **27**, 2289 (1988)
212. A.W.Rey, W.A.Szarek, D.B.MacLean. *Heterocycles*, **32**, 1143 (1991)
213. H.-Y.He, D.J.Faulkner. *J. Org. Chem.*, **56**, 5369 (1991)
214. M.A.Ciufolini, N.E.Byrne. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8016 (1991)
215. G.P.Gunawardana, F.E.Koehn, A.Y.Lee, J.Clardy, H.-Y.He, D.J.Faulkner. *J. Org. Chem.*, **57**, 1523 (1992)
216. P.J.McCarthy, T.P.Pitts, G.P.Gunawardana, M.Kelly-Borges, S.A.Pomponi. *J. Natur. Prod.*, **55**, 1664 (1992); *РЖХим.*, 13 Е 80 (1993)
217. Пат. 5182287 США; *РЖХим.*, 9 О 158П (1994)
218. Пат. 5128344 США; *РЖХим.*, 3 О 86П (1994)
219. Пат. 5227383 США; *РЖХим.*, 22 О 74П (1994)
220. B.K.Carte, C.DeBrosse, D.Eggleson, M.Hemling, M.Mentzer, B.Poehland, N.Troupe, J.W.Westley, S.M.Hecht. *Tetrahedron*, **46**, 2747 (1990)
221. M.Lata. *J. Indian Inst. Sci.*, **72**, 345 (1992); *РЖХим.*, 19 Ж 209 (1993)
222. Пат. 4478834 США; *РЖХим.*, 13 О 168П (1985)
223. Е.Г.Пароникян, С.Н.Сиракян, Р.Г.Пароникян, А.С.Норавян. В кн. *Химия физиологически активных соединений. (Тез. докл. Всесоюз. конф.)*. Черноголовка, 1989. С. 193

## PIRIDOPIRIDINES

V.P.Litvinov, S.V.Roman, V.D.Dyachenko

*N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences  
47, Leninsky prosp., 119992 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-5328  
T.G.Shevchenko Lugansk State Pedagogical Institute  
2, Ul. Oboronnaya, 348011 Lugansk, Ukraine, Fax +38(064)255-3127*

Data on the synthesis, chemical properties and biological activity of five isomeric pyridopyridines — 1,5-, 1,6-, 1,7-, 2,6- and 2,7-naphthyridines — published mainly over the last 15 years are analysed and systematised.

Bibliography — 223 references.

*Received 27th July 2000*