

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 (диазанафтилины, 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.¹ 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-

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.

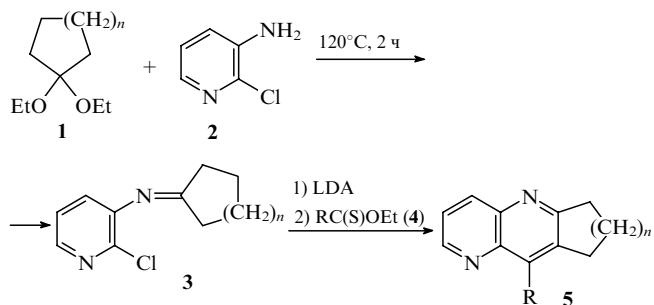
В.Д.Дяченко. Доктор химических наук, заведующий кафедрой химии ЛГПИ. Телефон: (064) 253–8394.

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

Дата поступления 27 июля 2000 г.

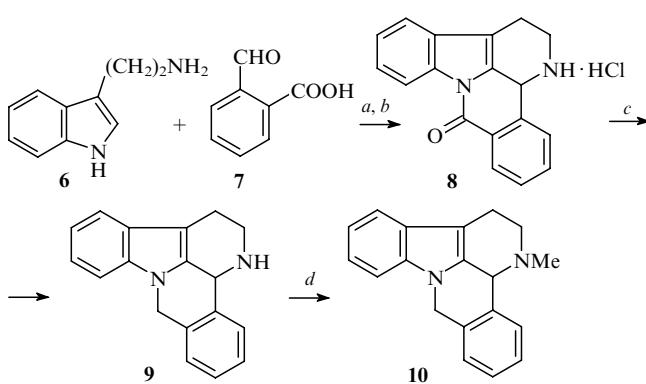
ных 3-аминопиридина с дикарбонильными соединениями и последующая внутримолекулярная реакция под действием кислотных катализаторов между пиридиновым кольцом и терминальной карбонильной группой с образованием связи C–C. Этот подход лежит в основе хорошо известных синтезов Скраупа, Фридлендера, Кнорра и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

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



n = 1–4; R = Ar, Het.

В синтезе производных индоло[3,2,1-*de*][1,5]нафтиридинов широко используют триптамин, 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.³

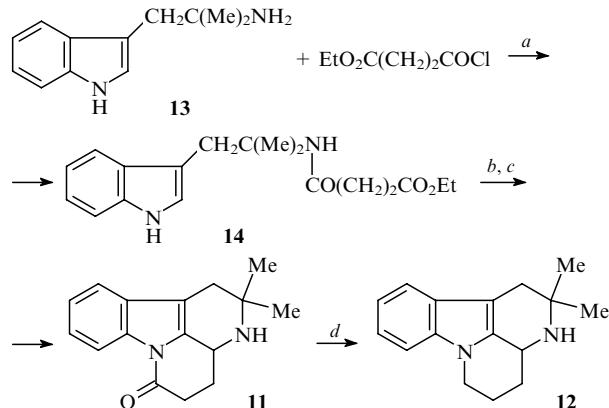


a) EtOH, Δ , 2.5 ч; b) HCl;

c) LiAlH_4 , AlCl_3 ;

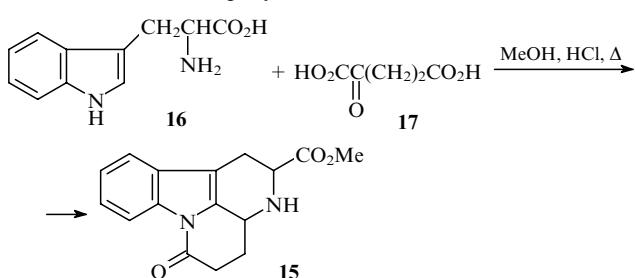
d) 37%-ный CH_2O , NaBH_3CN , AcOH , MeCN , 20°C , 2 ч.

При церебрально-васкулярной и кислородной недостаточности используют также производные 1,5-нафтиридинов **11**, **12**, полученные из α,α -диметилтриптамина (**13**) и этилового эфира 3-хлоркарбонилпропионовой кислоты. Циклизацию интермедиата **14** осуществляют действием POCl_3 и KBH_4 .⁴

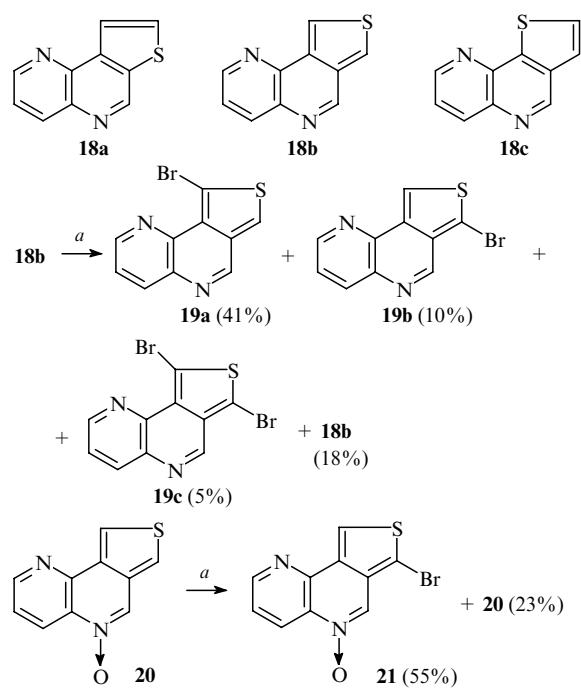


a) Py, 20°C , 1 ч; b) POCl_3 ; c) KBH_4 , $\text{EtOH} - \text{AcOH}$ (5:1);
d) LiAlH_4 , AlCl_3 .

Индолонафтиридин **15** получают циклокоонденсацией триптофана (**16**) с 2-оксоглутаровой кислотой (**17**) при кипячении в метаноле в присутствии HCl .¹⁰

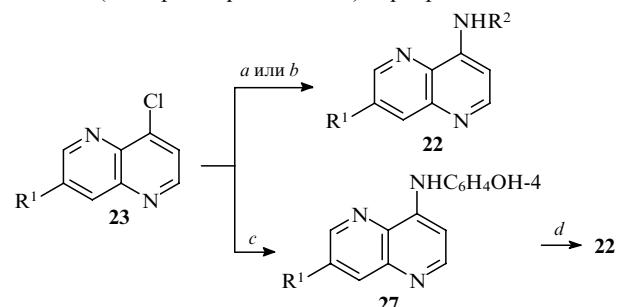


Изучению химических свойств 1,5-нафтиридинов и возможности их использования для получения биологически активных соединений посвящено большое число работ. В частности, изучено бромирование трех изомерных тиено- c][1,5]нафтиридинов **18a**–**c** и их *N*-оксидов пербромидом тетрабутиламмония или бромом в присутствии SOCl_2 .¹² 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).¹²



a) 1.2 экв. $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 20°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.^{13–23} Так, замещенные 1,5-нафтиридин-4-иламины **22** получены при взаимодействии 4-хлор-1,5-нафтиридинов **23** с аминофенолами **24**–**26**^{13–15} или реакцией Манниха 8-(4-гидроксифениламино)нафтиридинов **27**.^{16,17}



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

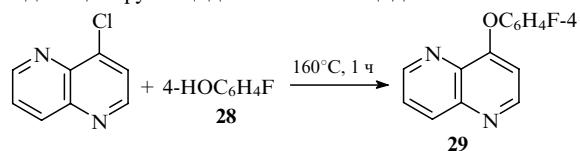
$\text{R}^2 = \text{---CH}_2\text{NR}^3_2$ (24), $\text{---CH}_2\text{NR}^3_2$ (25), $\text{---HO---CH}_2\text{NR}^3_2$ (26),
($\text{NR}^3_2 = \text{NEt}_2, \text{NPr}_2, \text{NHBu}^t, \text{N}(\text{cyclohexyl}), \text{N}(\text{cyclohexyl})_2, \text{N}(\text{cyclohexyl})\text{Me, N}(\text{cyclohexyl})\text{Bn, N}(\text{cyclohexyl})\text{NBn}$); $\text{R}^4 = \text{H, Me}$;

a) H_2NR^2 , MeOH (EtOH), HCl , Δ ; b) AcNHR^2 , MeOH (EtOH), HCl , Δ ; c) $4\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, MeOH , Δ ; d) CH_2O , HNR^3_2 , EtOH , Δ .

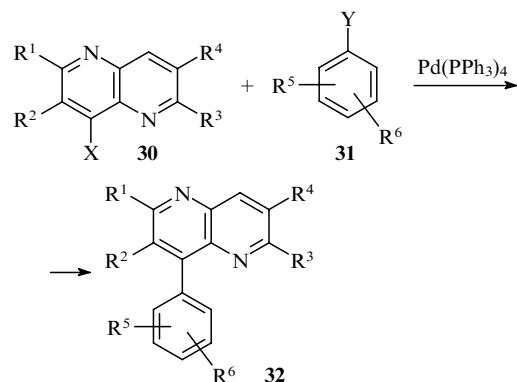
Соединения типа **22** проявляют противомалярийную активность как *in vitro*, так и *in vivo*, которая менее выражена при $\text{R}^1 = \text{Br; CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{Me, Et}$.^{14,15}

Описан синтез (7-Бром-1,5-нафтиридин-4-ил)(пиперидин-2'-ил)метанола — потенциального противомалярийного препарата нового типа — в четыре стадии, исходя из 4,7-дигром-1,5-нафтиридина.²²

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

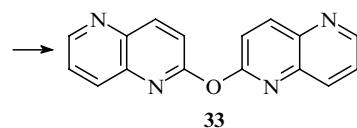
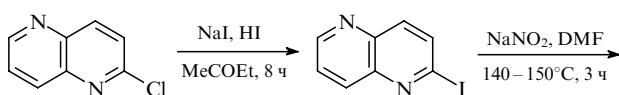


Кросс-сочетание 1,5-нафтиридинов **30**, содержащих в положении 4 бром или иод, с олово-, кремний- или бороганическими соединениями **31** в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ приводит к арилзамещенным 1,5-нафтиридинам **32**, заявленным в качестве гербицидов.²⁴



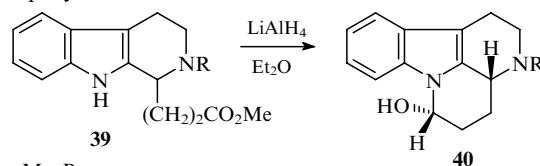
$\text{R}^1 = \text{Alk}(\text{C}_1 - \text{C}_4), \text{OAlk}, \text{SAlk}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{F}, \text{Cl};$
 $\text{R}^3 - \text{R}^6 = \text{H}, \text{Alk}(\text{C}_1 - \text{C}_4), \text{OAlk}, \text{CN}, \text{Hal}; \text{X} = \text{Br}, \text{I};$
 $\text{Y} = \text{SnMe}_3,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

Действием NaI на 2- или 4-хлорнафтиридины в присутствии иодистоводородной кислоты осуществлена замена хлора на иод с образованием 2- или 4-иод-1,5-нафтиридинов.²⁵ Отмечено,²⁵ что при обработке 2-иод-1,5-нафтиридина 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.



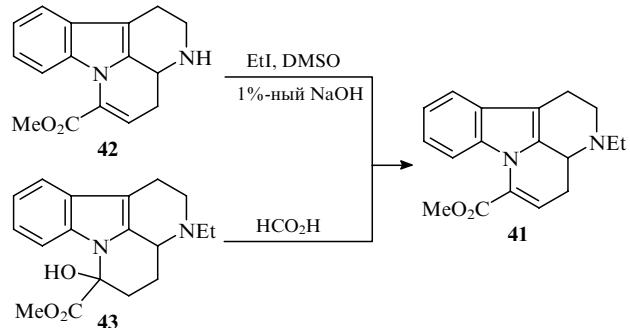
В 6-хлорнафто[1',2':4,5]тиено[2,3-*c*][1,5]нафтиридине (34) атом хлора легко замещается на амино- или гидразино-группу, а также восстанавливается, давая соответствующие производные 1,5-нафтиридина **35**–**37**. Гидразин **37** под действием этилортотформиата циклизуется, давая триазол **38**²⁶ (схема 1).

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



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

Метиловый эфир (\pm) -3-этил-2,3,3*a*,4-тетрагидро-1*H*-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**.²⁸



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 индолиновый алкалоид цимицидупфитин (**44**), содержащий 1,5-нафтиридиновый фрагмент,²⁹

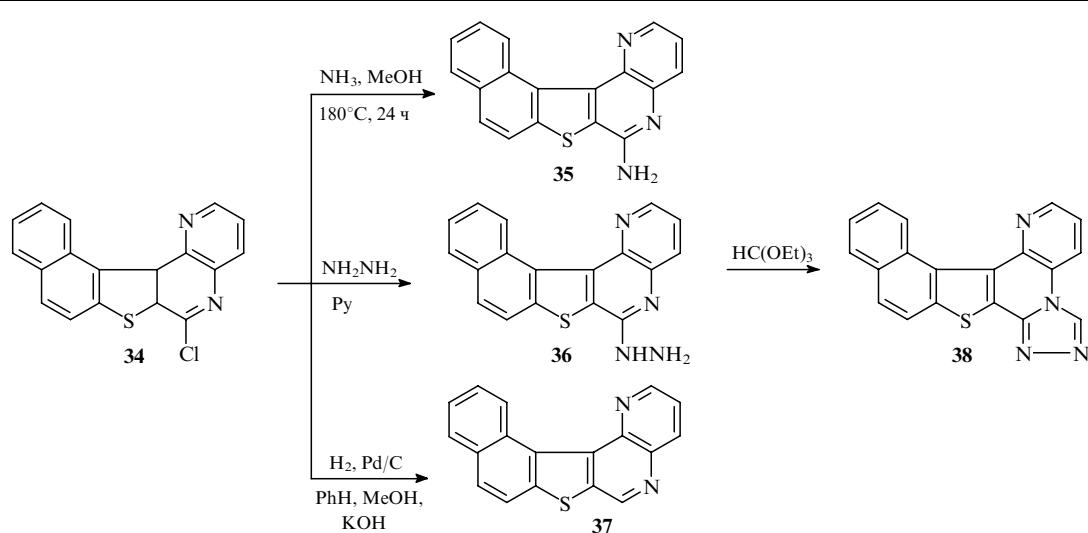
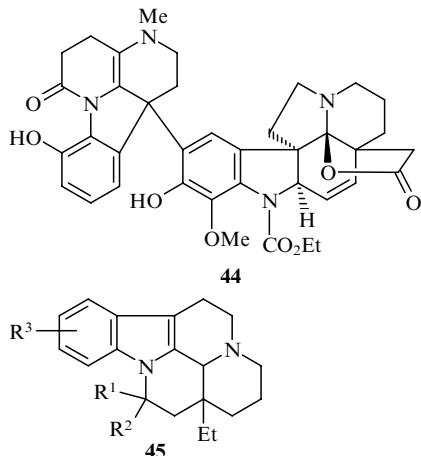


Схема 1

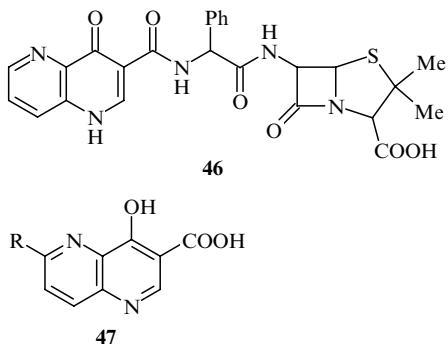
а также производные эбурнановых алкалоидов **45**, обладающие гипотензивным и болеутоляющим действием и пригодные для лечения нарушений мозгового кровообращения.^{30–35}



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

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

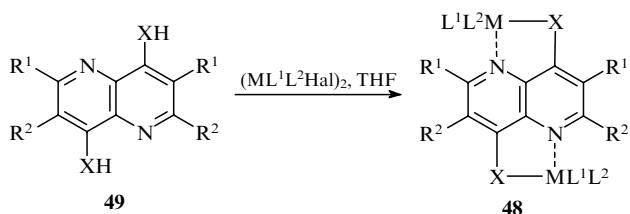
Производное пеницилловой кислоты **46** запатентовано в качестве антибиотика,³⁶ а производные гидроксикислоты **47** — как глистогонные средства.³⁷



$R = OEt, OPr, N\text{---}C_2H_5, N\text{---}C_3H_7, N\text{---}C_4H_9, N\text{---}C_5H_11.$

Описаны производные аннелированных бензоиндоло-1,5-нафтиридинов, пригодные для улучшения ослабленной от действия лекарств памяти,^{3,5} бензо[b][1,5]нафтиридинов — аналогов ингибиторов нейрокининовых NK₁-рецепторов, а также различные производные 1,5-нафтиридина, в частности, 2-нафтиридинкарбоксамида, обладающие противовирусной активностью.³⁸

Синтезированы³⁹ комплексы **48** металлов IV или VIII группы с производными 1,5-нафтиридина **49**. Соединения **48** применяют при получении синглетного кислорода; они являются сенсибилизаторами при фотоинициировании полимераз и в электрофотографии, а также редокс-катализаторами в органических реакциях.³⁹



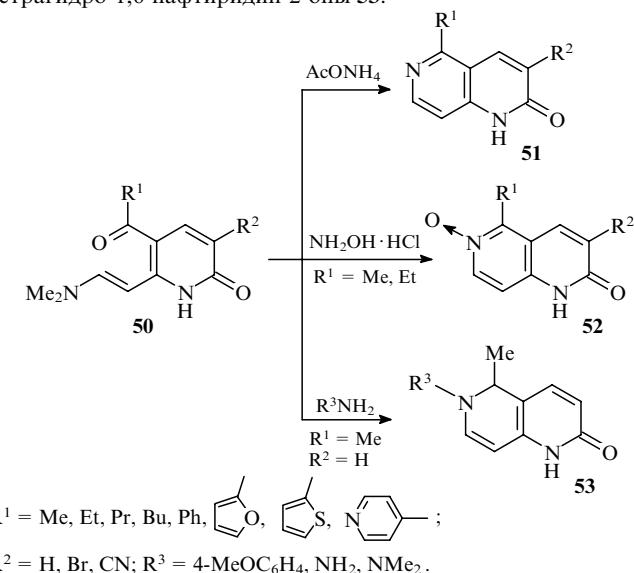
$R^1, R^2 = H, Me, Et, cyclo-Alk(C_3–C_7); R^1 – R^2 = (CH_2)_n, n = 3–6;$
 $X = O, S, M — \text{металл IV или VIII группы}; L^1, L^2 = \text{Hal, NO, PPh}_3,$
 $CN, CO.$

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

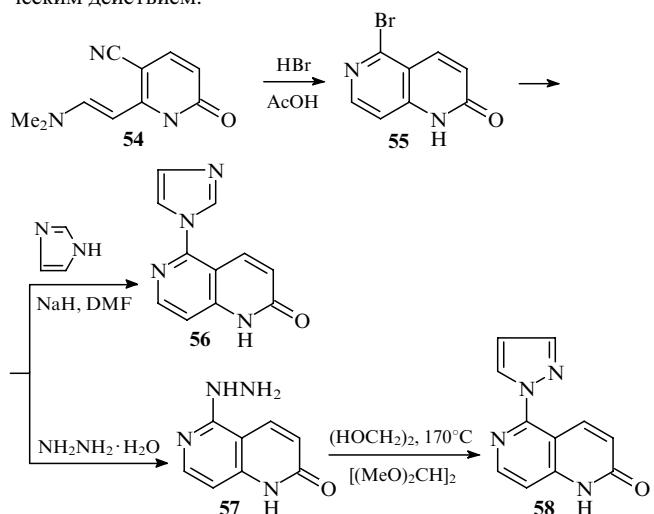
III. 1,6-Нафтиридины

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.

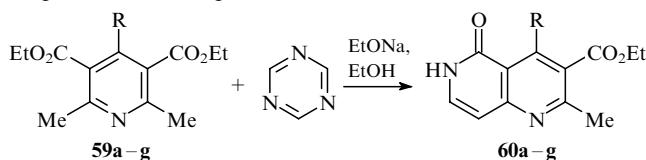
Один из перспективных методов синтеза производных 1,6-нафтиридина включает использование в качестве исходных веществ функционально замещенных пиридинов. Так, енамины **50**, полученные из 6-формилпирид-2-онов, при кипячении в ДМФА с ацетатом аммония циклизуются, давая 1,6-нафтиридин-2-оны **51** с хорошим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



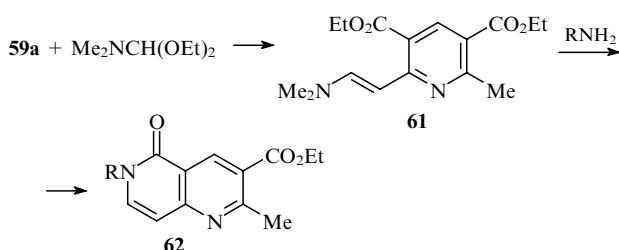
В результате обработки енамина **54** — производного 6-формил-5-циано-2-пиридона — газообразным HBr в AcOH получен 5-бром-1,6-нафтиридин-2-он (**55**). Атом брома в соединении **55** легко замещается азотистыми нуклеофилами, что было использовано в синтезе производных 1,6-нафтиридина **56–58**.^{49–52}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



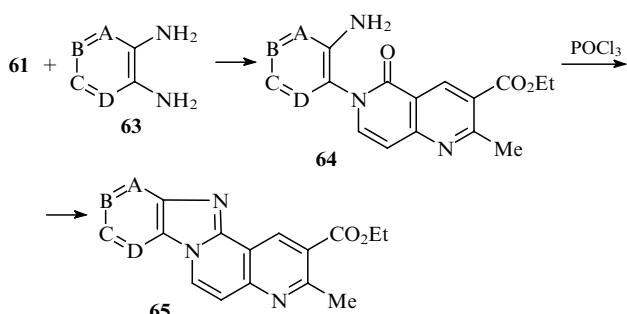
1,6-Нафтиридин-5(6*H*)-оны **59a–g** синтезированы реакцией пиридинов **60a–g** с 1,3,5-триазином при кипячении в этаноле в присутствии этилата натрия. При взаимодействии соединения **60a** с дигидрацеталем диметилформамида образуется енамин **61**. Его реакция с аминами при кипячении в этаноле, ДМФА, *m*-ксилоле или пиридине дает замещенные в положении 6 производные нафтиридинона **62**.^{53,54} При кипячении вицинальных диаминов **63** с енамином **61** образуются нафтиридиноны **64**, которые действием POCl_3 превращены в тетрапищеские производные **65**.⁵⁵



$R = \text{H (a), Ph (b), 4-ClC_6H_4 (c), 3,4-(\text{MeO})_2C_6H_3 (d), 2-\text{NO}_2C_6H_4 (e), 4-\text{NO}_2C_6H_4 (f), 3\text{-пиридин (g).}$

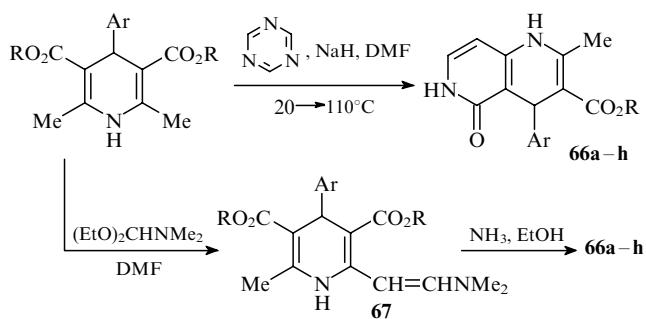


$R = \text{H, Ph, 2-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4.$



$A = B = C = D = \text{CH}; A = B = C = \text{CH}, D = \text{N}; A = \text{N}, B = C = \text{D} = \text{CH}; A = C = D = \text{CH}, B = \text{N}; A = C = \text{N}, B = D = \text{CH}; A = C = \text{CH}, B = D = \text{N}.$

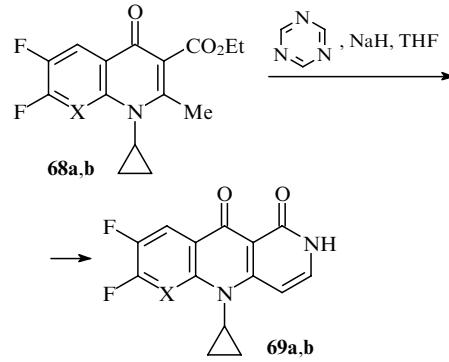
Реакция 1,4-дигидропиридинов с 1,3,5-триазином в присутствии основания приводит к 1,4-дигидро-1,6-нафтиридинам **66a–h**. Эти же соединения могут быть получены в две стадии реакцией 1,4-дигидропиридинов с дигидрацеталем диметилформамида с последующей обработкой аминови-



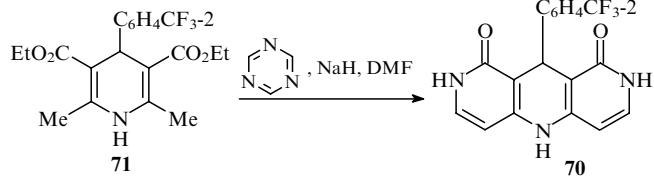
$\text{Ar} = \text{Ph (a), 4-ClC}_6\text{H}_4 (b), 2-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4 (c), 2\text{-пиридин (d), 2-тиенил (e), 2-FC}_6\text{H}_4 (f), 2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4 (g), 2\text{-F-3-ClC}_6\text{H}_3 (h); R = \text{Me, Et, Bu}^i.$

нильных интермедиатов **67** аммиаком.⁵⁶ Соединения **66a–h** заявлены в качестве препаратов, перспективных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.^{57–61}

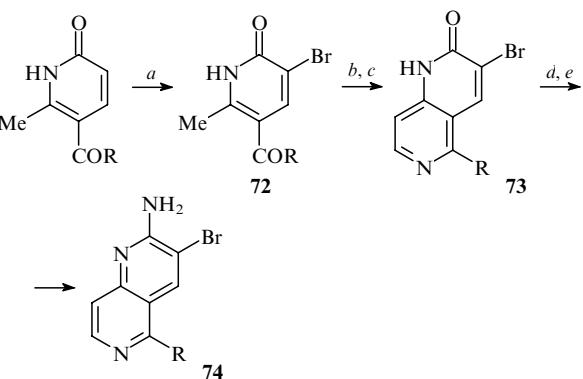
В качестве исходных веществ для получения замещенных 1,6-нафтиридинов широко применяют замещенные пиридоны. Так, взаимодействием 1,3,5-триазина с пирилонами **68a,b** синтезированы аннелированные 1,6-нафтиридины **69a,b**. Трициклические соединения **69**, содержащие циклопропильный заместитель, заявлены в качестве эффективных антибиотиков.⁶² 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.⁶³



$X = \text{N (a), CF (b).}$



Реакцией 5-алканоил(ароил)-6-метилпиридин-2(1*H*)-онов с *N*-бромускцинимидом в CCl_4 получены бромиды **72**, которые при последовательной обработке $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CHOBu}^t$ (реагент Бредерека) и ацетатом аммония образуют 5-алкил(арил)-3-бром-1,6-нафтиридин-2(1*H*)-оны **73** с высокими выходами.⁶⁴ Последние действием 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.

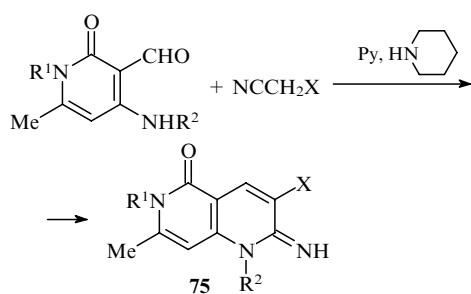


$\text{R} = \text{Me, Et, Pr}^n, \text{Bu}^i, \text{Ph, 4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4;$

a) NBS (*N*-бромускцинимид), CCl_4 ; *b*) $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CHOBu}^t$, диоксан;

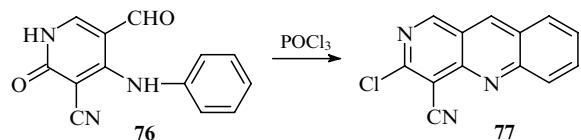
c) NH_4OAc , DMF ; *d*) POCl_3 ; *e*) NH_3 , EtOH .

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

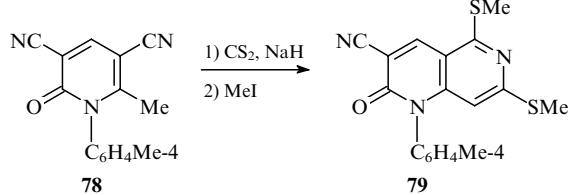


$R^1, R^2 = PhCH_2, Ph(CH_2)_2; X = CN, CO_2H, CO_2Me, CO_2Et, 4-NO_2C_6H_4.$

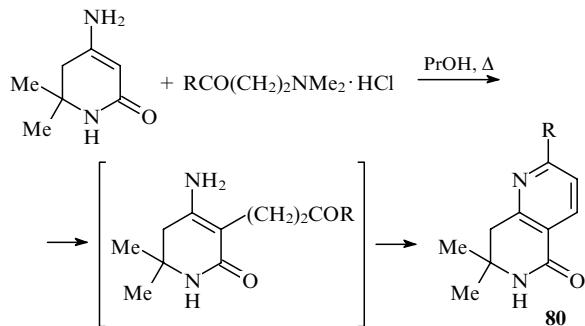
При нагревании с $POCl_3$ замещенный пиридон **76** циклизуется с одновременной заменой 2-оксогруппы на атом хлора, давая 3-хлор-4-цианобензо[*b*][1,6]нафтиридин **77**.^{66,67}



Взаимодействием пиридона **78** с сероуглеродом и гидридом натрия в бензole с последующим метилированием иодистым метилом получено производное 5,7-бис(метилтио)-1,6-нафтиридинона **79**.⁶⁸



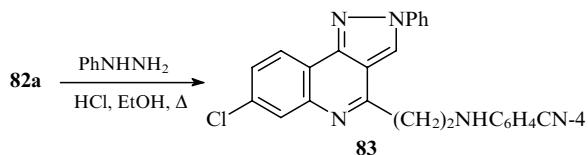
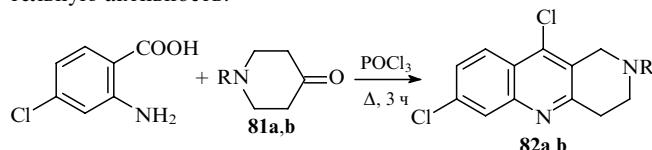
5,6,7,8-Тетрагидро-1,6-нафтиридин-5-оны **80** синтезированы реакцией 4-амино-5,6-дигидропиридин-2(*H*)-она с хлоргидратами аминокетонов.⁶⁹



$R = Ph, 4-MeOC_6H_4, 4-ClC_6H_4.$

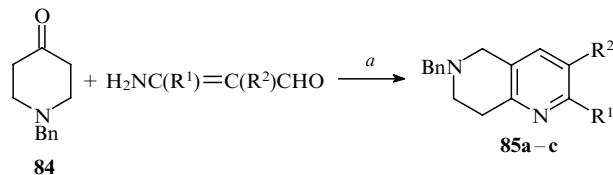
В качестве исходных соединений в синтезе 1,6-нафтиридинов используют пиперидоны. Так, взаимодействие *N*-замещенных пиперидонов **81a,b** с 2-амино-4-хлорбензойной кислотой приводит к 2-арил(гетерил)тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридинам **82a,b**, ингибирующим интерлейкин 1 и заявленных в качестве противовоспалительных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

Реакция соединения **82a** с фенилгидразином в присутствии концентрированной соляной кислоты приводит к пиразоло[4,3-*c*]хинолину **83**, проявляющему противовоспалительную активность.^{70,72}



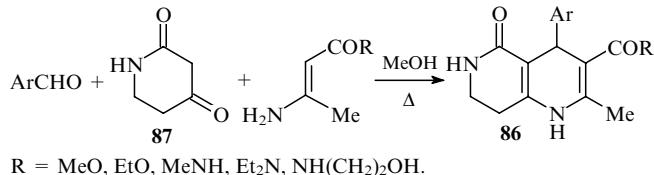
$R = 4-NCC_6H_4$ (**a**), пиримидин-2-ил (**b**).

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**.⁷³



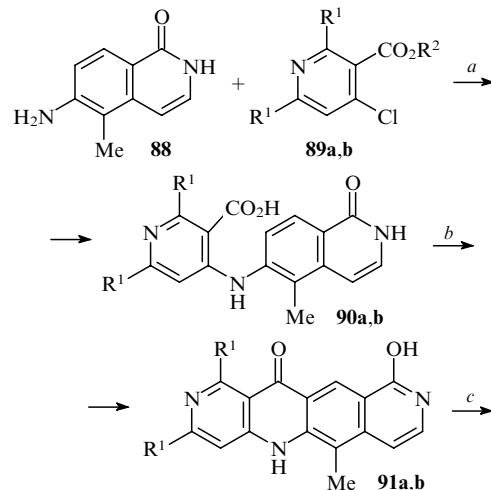
$R^1 = R^2 = H$ (**a**); $R^1 = Me, R^2 = H$ (**b**); $R^1 = H, R^2 = Me$ (**c**);
a) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2^+, \text{AcO}^-, \text{Et}_3\text{N}, 120^\circ\text{C}, 24$ ч.

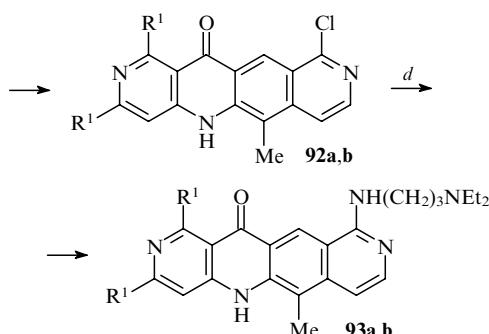
Частично гидрированные 1,6-нафтиридины **86** синтезированы конденсацией по Ганчу ароматических альдегидов с 2,4-диоксипиперидином (**87**) и производными 3-аминокротоновой кислоты.⁷⁴ Соединения **86** запатентованы в качестве лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.⁷⁵



$R = MeO, EtO, MeNH, Et_2N, NH(CH_2)_2OH.$

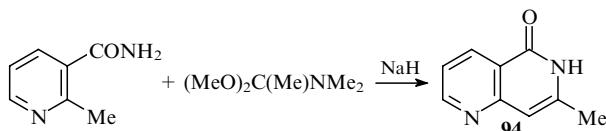
Взаимодействие 6-амино-5-метилизохинолин-1(2*H*)-она (**88**) с 4-хлорникотиновой кислотой (**89a**) или с этиловым эфиром 2,6-диметил-4-хлорникотиновой кислоты (**89b**) приводит к замещенным по аминогруппе 6-аминоизохинолинам **90a,b**, циклизующимся в 5*H*-изохинолино[6,7-*b*][1,6]нафтиридин-12-оны **91a,b**.⁷⁶ Последние использованы в синтезе производных 1,6-нафтиридинов **92a,b**, **93a,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.⁷⁶



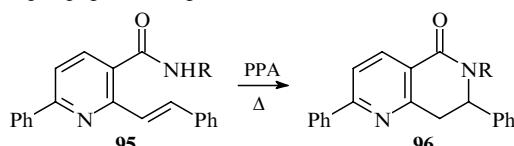


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (a), $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (b); a) H_2SO_4 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$; b) H_2SO_4 или $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$; c) POCl_3 , PCl_5 ; d) $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NEt}_2$.

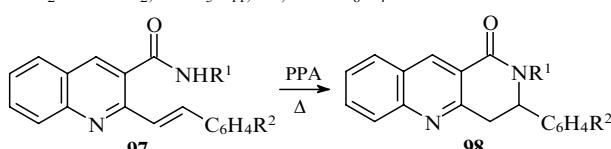
В синтезе 1,6-нафтиридинов довольно широко используют амиды пиридинкарбоновых кислот. Так, нагреванием смеси 2-метилникотинамида с диметилацеталем N,N -диметилацетамида в присутствии NaH получен 7-метил-1,6-нафтиридин-5(6H)-он (94), применяемый для устранения последствий воздействия на организм ионизирующего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



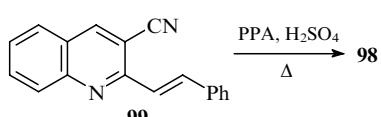
Амиды 2-стирил-6-фенилникотиновой кислоты (95) при нагревании в полифосфорной кислоте (PPA) циклизуются с образованием замещенных 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридинов 96.⁷⁸ Аналогично из амидов хинолинового ряда 97 получают бензо[*b*][1,6]нафтиридины 98.⁷⁸⁻⁸⁰ Нафтиридин 98 ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) получен также в результате циклизации 2-стирил-3-цианохинолина 99 под действием смеси полифосфорной и серной кислот.⁸⁰



$\text{R} = \text{CH}_2 = \text{CHCH}_2$, iso- C_5H_{11} , Ph, 3-Me C_6H_4 .



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

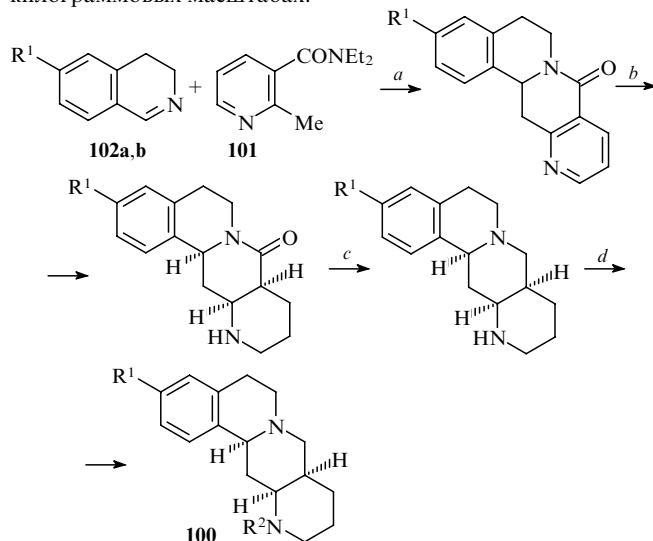


Реакция *N*-замещенных амидов 2-хлор- или 4-хлорникотиновой кислоты с нитрилами, содержащими активную метиленовую группу, в присутствии оснований использована для получения аминопроизводных 1,6-нафтиридин-5(6H)-она или 2,7-нафтиридин-1(2H)-она.^{81,82}

Разработан метод синтеза додекагидроизохинолино-[2,1-*g*][1,6]нафтиридинов 100 на основе диязиламида 2-метилникотиновой кислоты (101) и 3,4-дигидроизохинолинов 102a,b. Соединения 100 являются высокоэффективными антагонистами α_2 -адренорецепторов^{83,84} и заявлены в качестве лекар-

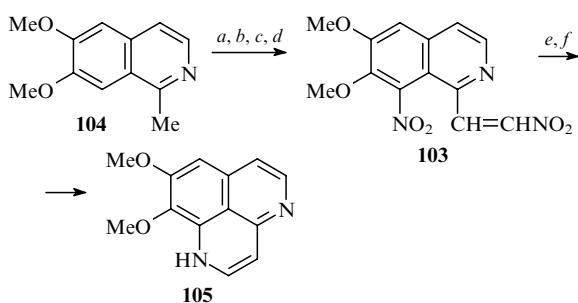
ственных средств при гипертонии, депрессии, диабете, для ингибиования агрегации тромбоцитов, снижения веса.⁸⁵⁻⁹⁰

Следует отметить, что структурный аналог α -иохимбина — *N*-метилсульфонил-6-метокси-6*H*-изохинолино[2,1-*g*][1,6]нафтиридин (100, $\text{R}^1 = \text{MeO}$, $\text{R}^2 = \text{MeSO}_2$, препарат RS-15385)⁹¹ — оказался весьма эффективным для лечения импотенции. Разработан лабораторный метод его получения в килограммовых масштабах.^{92,93}



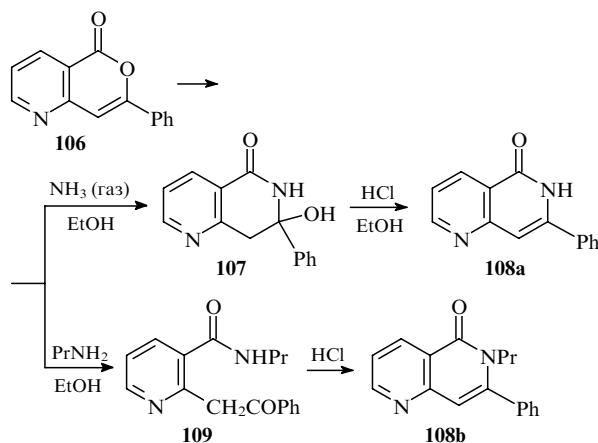
$\text{R}^1 = \text{H}$ (102a), MeO (102b); $\text{R}^2 = \text{MeSO}_2$, $\text{MeO}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2$, $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2$, Bu^iNSO_2 , H_2NSO_2 , Me_2NCO , $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2$; a) Pr_2^iNLi , THF , -40°C ; b) H_2 , $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$, AcOH ; c) LiAlH_4 , THF , Δ ; d) R^2X ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$), 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 (аптамина) (105), выделенного из морской губки *Aaptos aaptos* и обладающего симпатолитическим и гипотензивным действием.^{94,95}

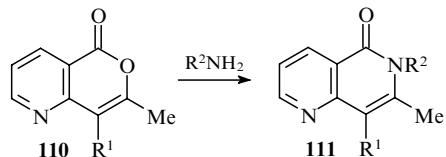


a) HNO_3 , -40°C ; b) SeO_2 , диоксан; c) MeNO_2 , Al_2O_3 ; d) Al_2O_3 , PhH , Δ ; e) Fe , AcOH , 20°C , 2 ч; f) 90°C , 45 мин.

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 гидрокси-нафтиридин 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-фенилпиридин-3-карбоксамида (109), который циклизуется при действии 5%-ного раствора HCl , давая *N*-пропил-замещенный нафтиридинон 108b.⁹⁶

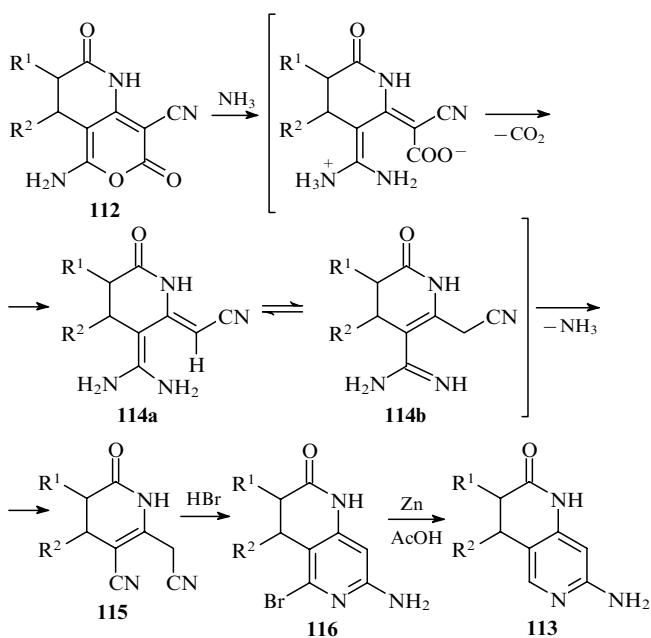


Аналогичная реакция 7-метилпирано[4,3-*b*]пиридинов **110** с аммиаком или алифатическими первичными аминами позволяет получить 1,6-нафтиридины **111**.⁹⁷



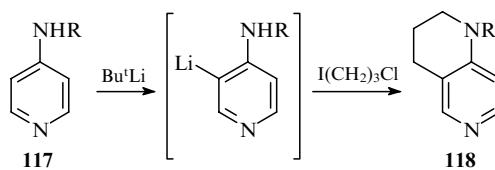
$R^1 = Ac, CO_2Et; R^2 = H, Me, Bu, (CH_2)_2NH_2, (CH_2)_2OH, CH_2=CHCH_2.$

Из пирано[4,3-*b*]пиридин-2,7-дионов **112** получены 1,6-нафтиридин-2(1*H*)-оны **113** последовательной обработкой NH_3 , HBr и Zn в уксусной кислоте.⁹⁸ 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 HBr в производное 1,6-нафтиридина **116**. Дегидробромирование с помощью Zn в уксусной кислоте приводит к конечным продуктам **113**.



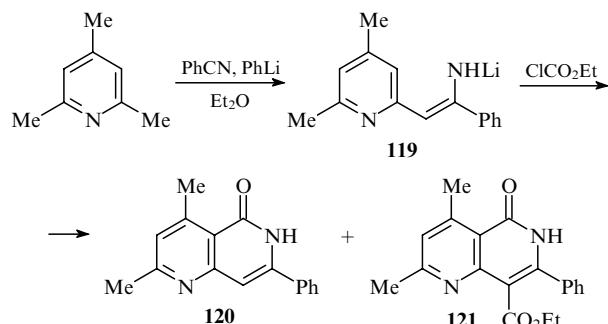
$R^1, R^2 = H, Me, Ph.$

Последовательная обработка *N*-замещенных 4-аминопиридинов **117** *трет*-бутиллитием и 1,3-иодхлорпропаном приводит к тетрагидро-1,6-нафтиридинам **118**.⁹⁹

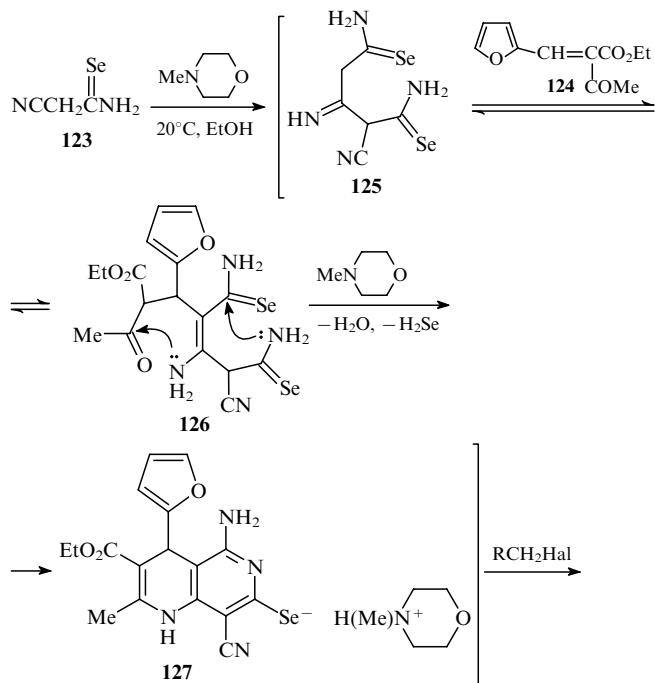


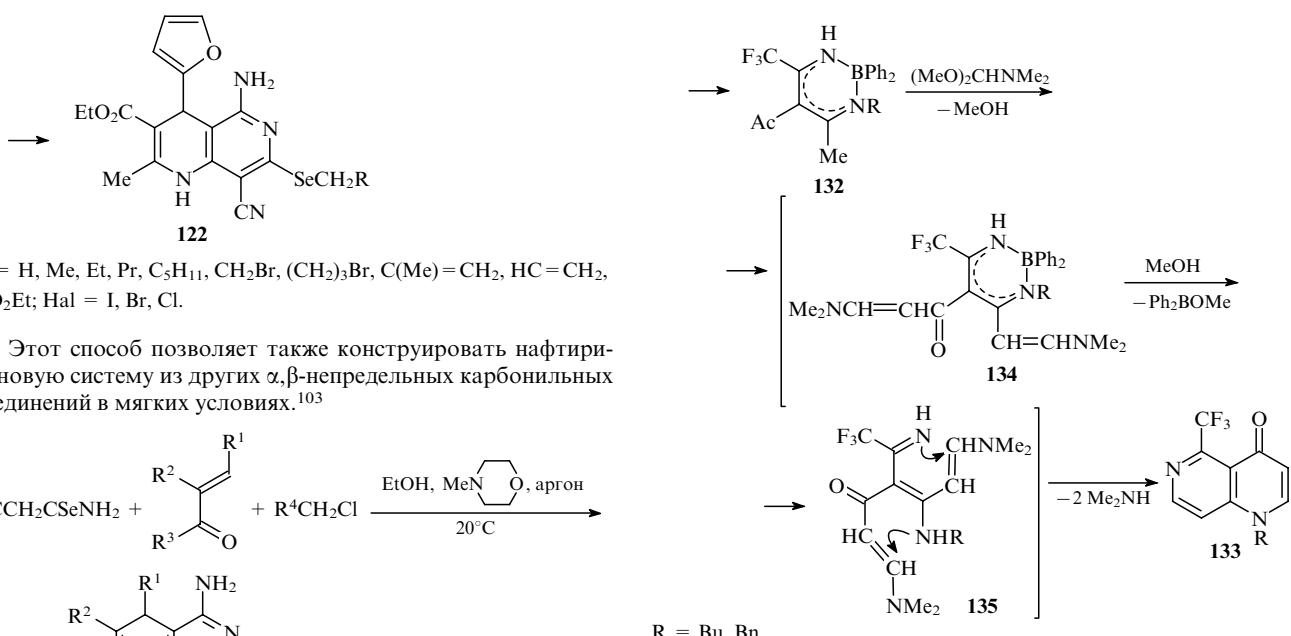
$R = COBu^t, CO_2Bu^t.$

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



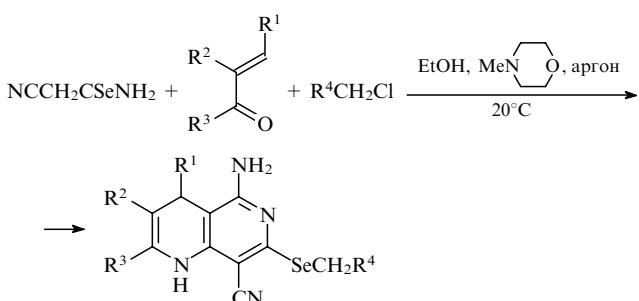
Разработан^{101,102} удобный метод синтеза производных 1,6-нафтиридинов **122**, содержащих в положении 7 алкилселенильный заместитель. Так, многокомпонентную конденсацию цианоселеноацетамида (**123**), 2-фурфурилidenоацето-уксусного эфира (**124**) и алкилгалогенидов осуществляли действием двукратного избытка *N*-метилморфолина. Реакция включает следующие стадии: димеризацию амида **123** по Торпу, которая приводит к соединению **125**; его взаимодействие с молекулой фурфурилidenоацетоуксусного 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**.





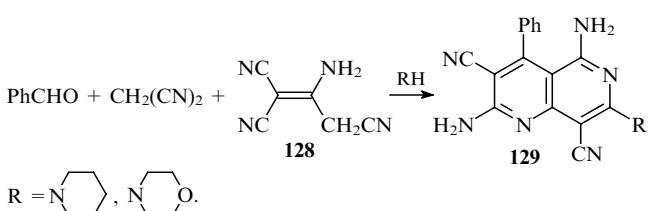
R = H, Me, Et, Pr, C₅H₁₁, CH₂Br, C(Me)=CH₂, HC=CH₂, CO₂Et; Hal = I, Br, Cl.

Этот способ позволяет также конструировать нафтиридиновую систему из других α,β -непредельных карбонильных соединений в мягких условиях.¹⁰³

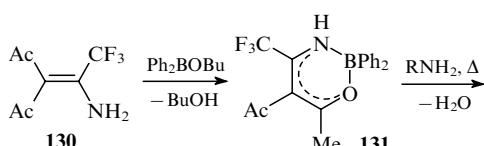


R¹–R³ = H, Alk, Ar, Het, CN, COOH, COOAlk, COAr, COHet, CONH₂, CONHAr; R⁴ = Alk.

Метод многокомпонентной гетероциклизации бензальдегида с малонитрилом 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 129.¹⁰⁴

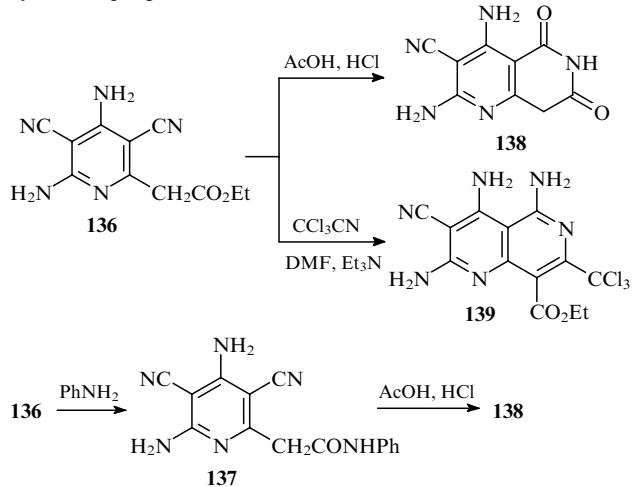


Оригинальный метод конструирования 1,6-нафтиридиновой системы с использованием «хелатной» методологии предложен в работе¹⁰⁵. Так, при действии Ph₂BOBu на 4-амино-3-ацетил-5,5,5-трифтор-3-пентен-2-он (130) образуется хелатный комплекс 131, в котором при нагревании с первичными аминами происходит замещение атома кислорода на азот. Полученные комплексы 132 реагируют с двумя эквивалентами диметилацетала диметилформамида, давая 5-трифторметил-1,6-нафтиридин-4(1H)-оны 133 с выходами 77–87%. Полагают,¹⁰⁵ что комплексы 132 образуют с диметилацеталем диметилформамида продукты конденсации по метильным группам 134, которые под действием выделяющегося метанола деборирируются с одновременной циклизацией интермедиатов 135.

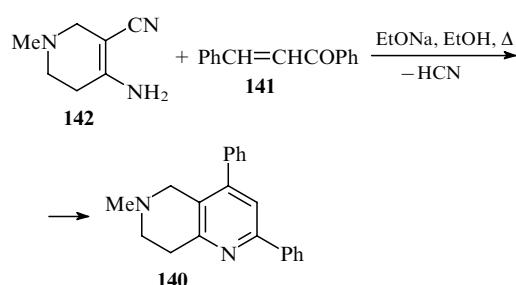


R = Bu, Bn.

Этиловый эфир (3,5-дициано-4,6-диамино-2-пиридилил)-уксусной кислоты (136) или ее анилид 137 при кипячении в уксусной кислоте в присутствии HCl превращаются в 1,6-нафтиридин-5,7(6H,8H)-дион 138. При обработке эфира 136 трихлорацетонитрилом в присутствии триэтиламина образуется нафтиридин 139.¹⁰⁶

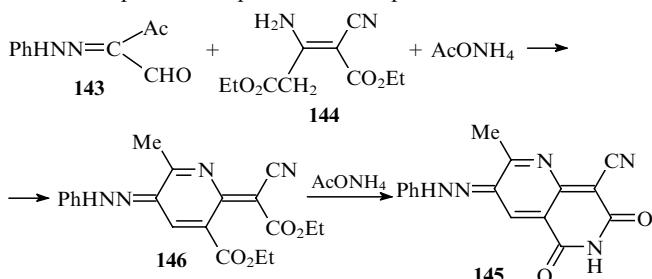


6-Метил-2,4-дифенил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин (140) синтезирован в результате циклоконденсации бензилиденапетофенона (141) с енамионитрилом 142 в присутствии этилата натрия.¹⁰⁷

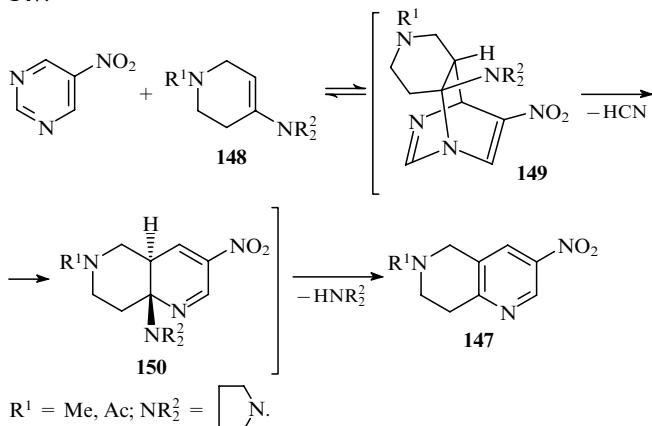


Из других методов синтеза 1,6-нафтиридинов следует отметить трехкомпонентную циклизацию фенилгидразона 2,3-диоксубутаналя (143) с диэтиловым эфиром 3-амино-2-

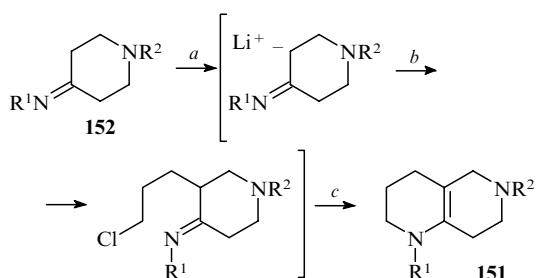
цианопент-2-ендиовой кислоты (**144**) и ацетатом аммония с образованием замещенного 1,6-нафтиридин-5,7(3*H*,6*H*)-диона **145**. Интермедиатом в этой реакции является полифункционализированное производное пиридина **146**.¹⁰⁸



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 енаминалами **148**. Эlimинирование HCN из аддуктов **149** и затем — пирролидина из интермедиатов **150** приводит к продуктам **147**.¹⁰⁹



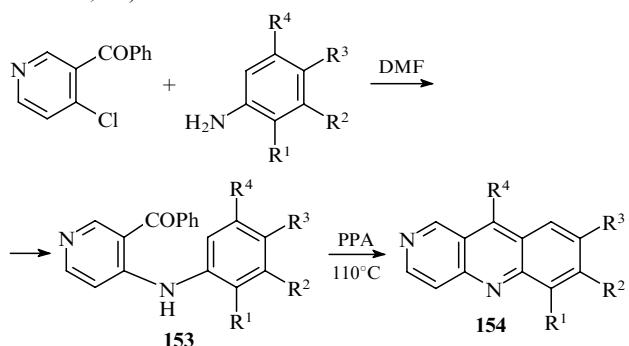
Разработан удобный способ синтеза в одном реакторе неизвестных ранее 1-замещенных 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридинов **151** — удобных строительных блоков и предшественников биологически активных соединений, — включающий metallирование иминов **152** дизопропиламидом или диэтиламидом лития, последующее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



R¹ = Ph, CH₂Ph, (dl)-CH(Me)Ph, (S)-CH(Me)Ph; R² = Me, Bn, COPh;
 a) LDA или Et₂NLi, THF, -30°C, 30 мин; b) Cl(CH₂)₃Br, -78°C;
 c) Δ, 4 ч.

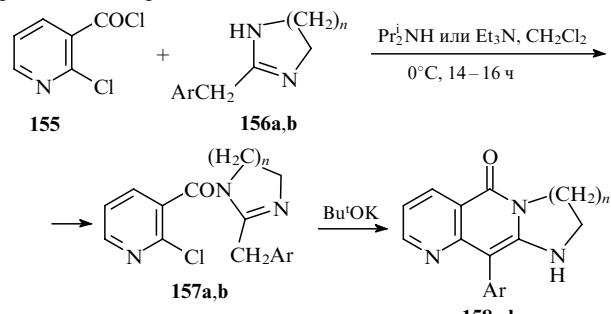
Синтезирован 2-бензил-1,6-диметил-3,10-ди(метоксикарбонил)-8-фенилдекагидро-1,6-нафтирид-4-он. Его структура подтверждена РСА.¹¹¹

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**¹¹² (см. также синтез соединений **91a,b**⁷⁶).



$R^1, R^2 = H, OH, OMe, Cl; R^1 - R^2 = CH=CH-CH=CH;$
 $R^3 = H, OMe, NO_2; R^4 = H, OMe.$

В качестве исходного соединения в синтезе гетеропиридинаннелированных 1,6-нафтиридинов использован 2-хлорникотинонилхлорид (155). Его взаимодействие с 4,5-дигидро-1Н-имидазолинами (156a) или тетрагидропириимидинами (156b) приводит к соответствующим *N*-ацильным производным 157a,b, циклизующимся под действием *tert*-бутилата калия, давая имидазо-(158a) или пириимино[1,2-*g*][1,6]нафтиридиноны (158b). Соединения 158a,b обладают противоаллергическим и противовоспалительным действием.^{113, 114}



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-*l*]-нафтирилины **163** **164** (схема 2).^{115, 116}

Флеш-пиролиз производных аминопиридина **165a** – с приводит к интермедиатам **166a** – с, содержащим гетероциклическую систему. Внутримолекулярная циклизация последних с участием заместителя R дает аннелированные нафтириидины **167**–**169**¹¹⁷

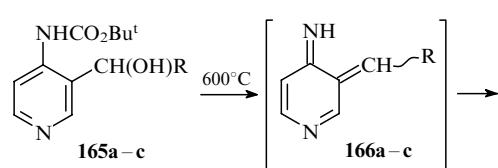
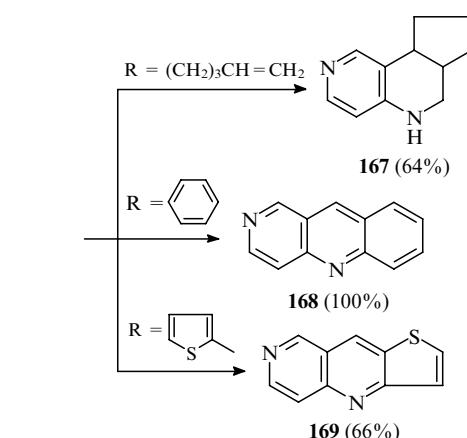
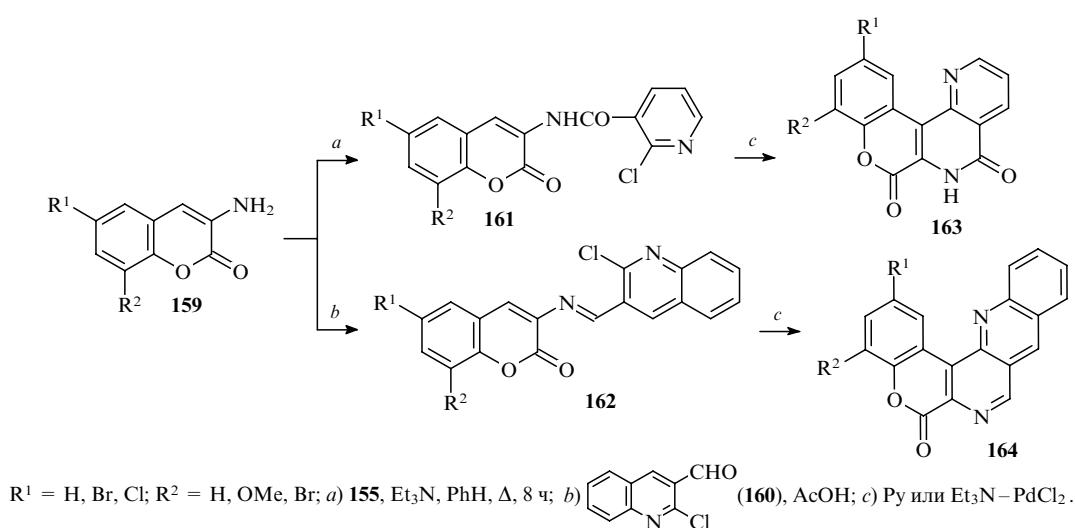
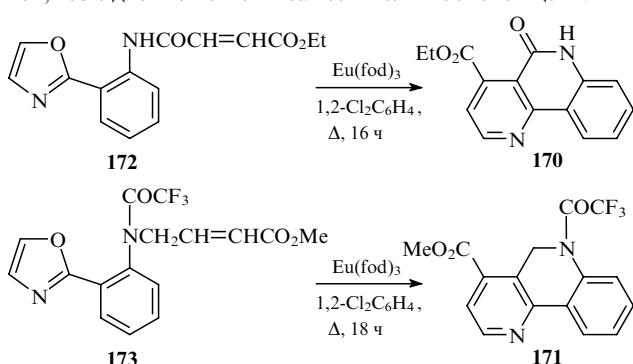


Схема 2



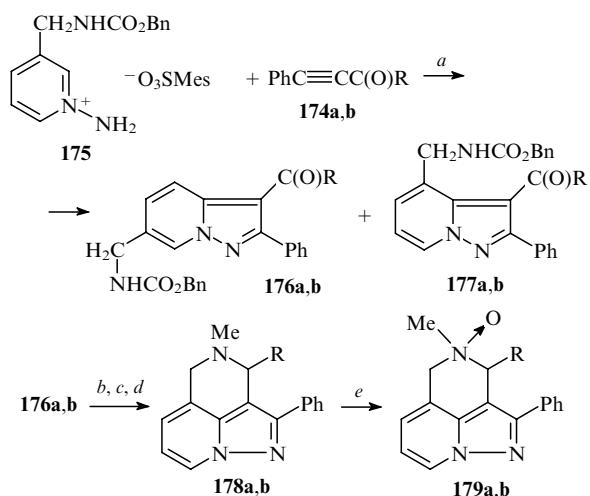
R = (CH₂)₃CH=CH₂ (а), Ph (б), 2-тиенил (с).

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



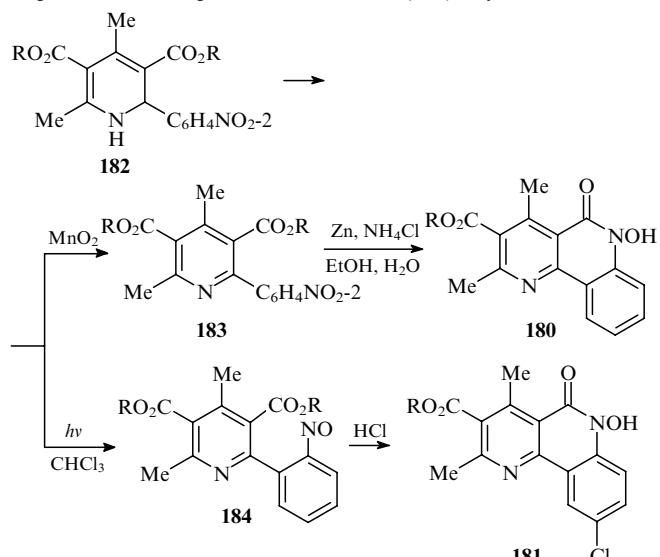
Eu(fod)₃ = Eu[Bu^tC(O)CH₂C(O)(CF₂)₂CF₃]₃.

1,3-Диполярное циклоприсоединение 3-фенилпропиала (174a) или фенил(фенилэтинил)кетона (174b) к соли N-амино-пиридиния 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.¹¹⁹



R = H (а), Ph (б); Mes = 2,4,6-Me₃C₆H₂; а) K₂CO₃, MeCN; б) 30%-ная HBr, AcOH; в) HCHO; г) NaBH₃CN; е) 3-ClC₆H₄CO₂H.

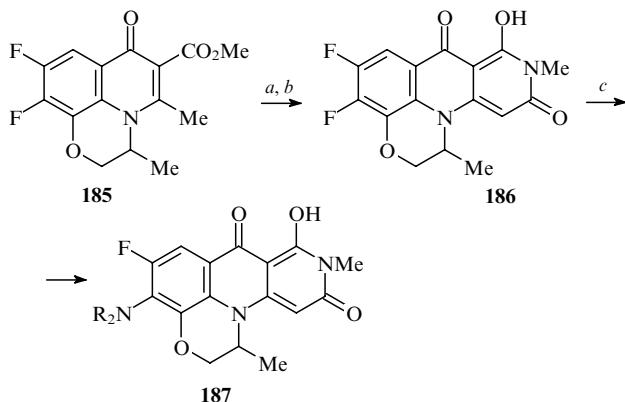
Дигидробензо[*h*][1,6]нафтиридины 180, 181 можно получить из эфиров 4,6-диметил-2-(2-нитрофенил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (182) двумя способами:



R = Me, Et.

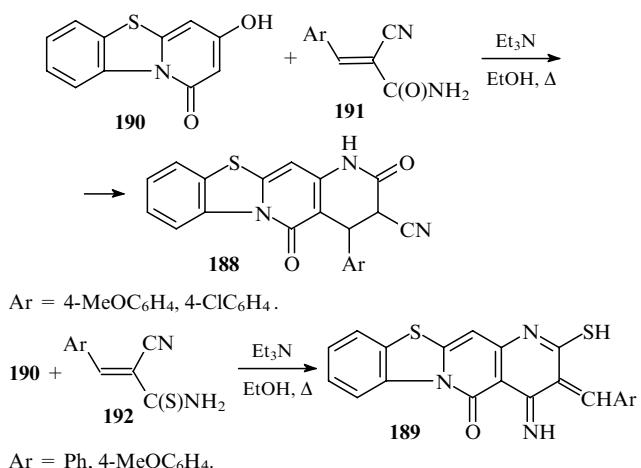
окислением дигидропроизводного **182** с образованием эфира пиридиндикарбоновой кислоты **183** и последующим восстановлением нитрогруппы с одновременной циклизацией или выдерживанием раствора соединения **182** в хлороформе на солнечном свету, в результате чего образуется нитрозосоединение **184**,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

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 пiperазинами дает аминопроизводные **187**. Соединения **186**, **187** и их соли обладают бактерицидными свойствами.¹²¹



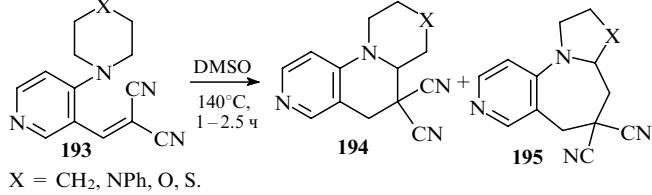
NR₂ — замещенные пирролидинилы, пiperазинилы;
a) 60%-ный NaOH, DMF; b) MeNCO; c) R₂N, DMSO.

В синтезе аннелированных 1,6-нафтиридинов использованы амино- и тиоамилопроизводные 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 арилметилендициано(тио)ацетамидами **191**, **192** в этаноле в присутствии триэтиламина.¹²²



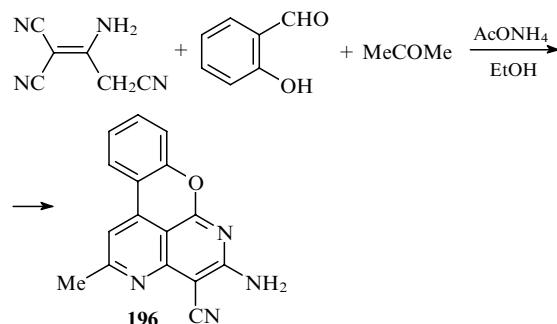
Ar = 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄.

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

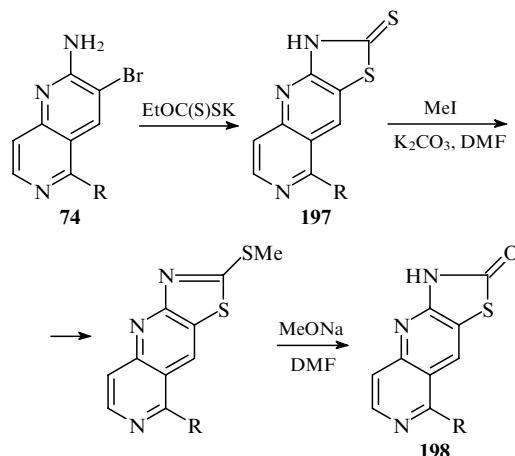


X = CH₂, NPh, O, S.

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



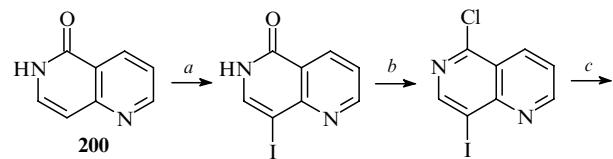
В последние годы уделяют большое внимание разработке способов модификации производных 1,6-нафтиридина с целью поиска новых биологически активных веществ. Так, конденсация 2-амино-3-бром-1,6-нафтиридинов **74** с этилксантогенатом калия в *N*-метилпирролидоне приводит к тиазоло[4,5-*b*][1,6]нафтиридин-2(3*H*)-тионам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

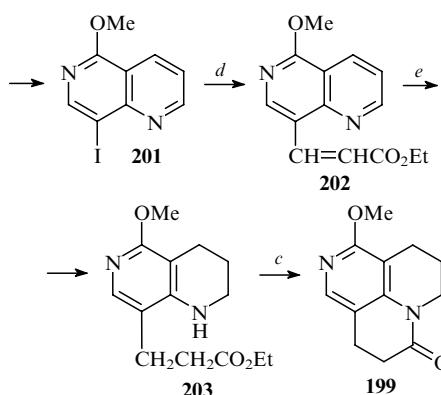


R = Me, Et, Prⁿ, Buⁱ, Ph, 4-NO₂C₆H₄.

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

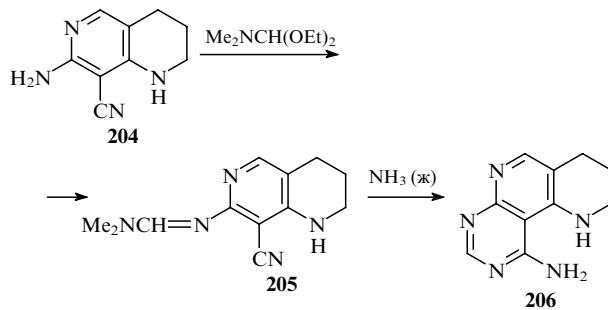
Соединение **199** синтезировано из 1,6-нафтиридин-5(6*H*)-она (**200**) в шесть стадий.¹²⁵ Ключевой стадией в используемой схеме является реакция Хека между 8-иод-5-метокси-1,6-нафтиридином (**201**) и этилакрилатом. Восстановление двойной связи в полученном производном **202** и циклизация соединения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



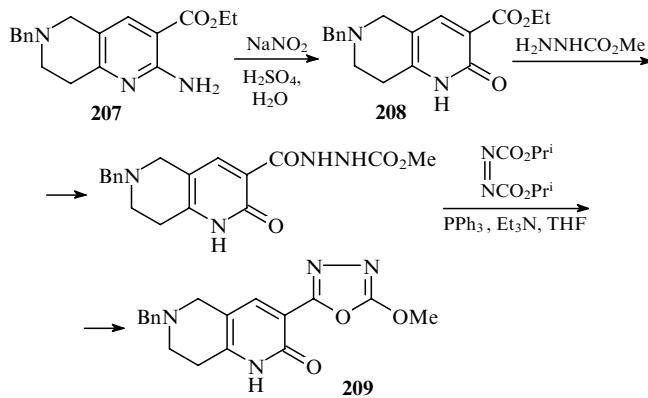


a) I_2 , 4M NaOH, $80^\circ C$, 4 ч; b) $POCl_3$; c) $MeONa$, $MeOH$;
d) $CH_2=CHCO_2Et$, $Pd(OAc)_2$, Et_3N , $MeCN$; e) H_2 , PtO_2 , $MeOH$.

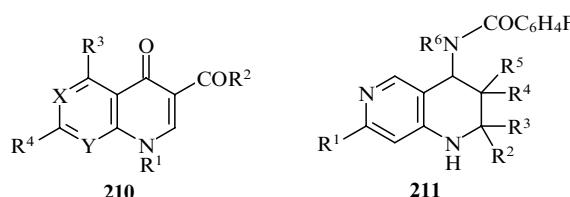
Конденсация 7-амино-1,2,3,4-тетрагидро-8-циано-1,6-нафтиридина (204) с диэтилацеталем диметилформамида приводит к азометину 205. Его обработка аммиаком дает 1-амино-7,8,9,10-тетрагидропirimидо[4,5-*h*][1,6]нафтиридин (206).¹²⁶



Диазотирование амина нафтиридинового ряда 207 раствором нитрита натрия в 10%-ной H_2SO_4 дает нафтиридинон 208, являющийся исходным веществом для синтеза антагониста бензодиазепиновых рецепторов 209.^{127–129}

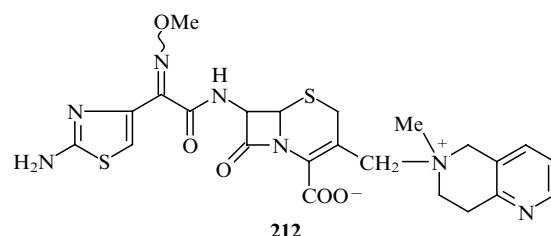


С точки зрения фармакологии представляют интерес соединения 210, в том числе производные 1,6-нафтиридина, а также октагидронафтиридины 211.^{130–134} Так, соединения 210 обладают низкой токсичностью и используются в составе лекарственных форм для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, вызываемых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



$R^1 = H, Et, (CH_2)_2OH, CF_3, CN, (CH_2)_2Cl, CH_2=CH, cyclo-Alk; R^2 = OH, OAlk; R^3 = H, Hal, NH_2; R^4 = H, Me, Et; R^5 = OPh, OBn, NO_2; R^6 = H, Alk(C_1–C_6)$

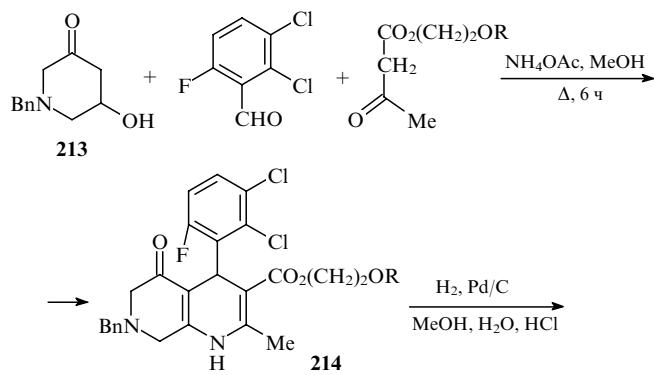
Фрагмент 1,6-нафтиридина присутствует в молекуле цефема (212), который активен как в отношении грамположительных, так и в отношении грамотрицательных бактерий.¹³⁵

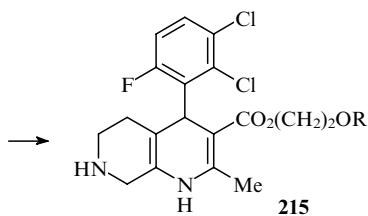


В последнее время в качестве антибактериальных агентов запатентованы также производные 1,4-дигидро-4-оксо-1,6-нафтиридина.¹³⁶ Эфиры 1,4-дигидро-5-изопропокси-2-метил-4-(2-трифторметилфенил)-1,6-нафтиридин-3-карбоновой кислоты являются эффективными ингредиентами ингибиторов цитокинина.¹³⁷ Амиды 1,6-нафтиридин-2-карбоновой кислоты заявлены в качестве лекарств для терапии и профилактики цитомегаловирусной инфекции,¹³⁸ производные 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,6-нафтиридина в качестве антиконвульсантов¹³⁹ и антагонистов тахикининовых NR_3 -рецепторов,¹⁴⁰ оксациазолилзамещенные 1,6-нафтиридин-2-оны в качестве антагонистов бензодиазепиновых рецепторов.¹⁴¹

IV. 1,7-Нафтиридины

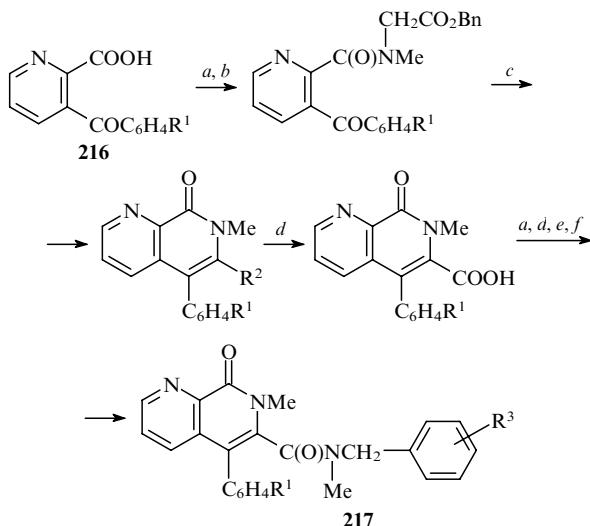
Среди методов синтеза 1,7-нафтиридинов привлекает внимание своей простотой четырехкомпонентная конденсация 1-бензил-3-гидрокси-5-пиперидона (213) с 2,3-дихлор-6-фторбензальдегидом, эфирами ацетоуксусной кислоты и ацетатом аммония, приводящая к эфирам 1,4,5,6,7,8-гексагидро-1,7-нафтиридин-5-он-3-карбоновых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





R = Ph, 2,3-Cl₂C₆H₃.

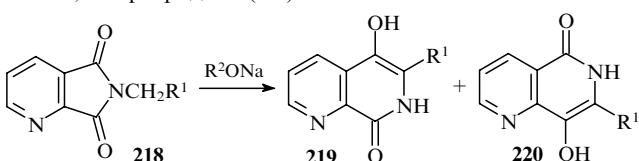
3-Ароилпиридин-2-карбоновые кислоты **216** являются исходными веществами для получения производных 7-метил-1,7-нафтиридин-8(*7H*)-онов **217** — новых сильных антагонистов нейрокининовых NK₁-рецепторов.¹⁴⁴



$R^1 = H, 4\text{-Me}, 4\text{-F}; R^2 = CO_2CH_2Ph, CN, CHO, CONH_2$
 $R^3 = 3,5\text{-}(CF_3)_2, 2\text{-MeO}, 2\text{-Cl}, 2,5\text{-Cl}_2$

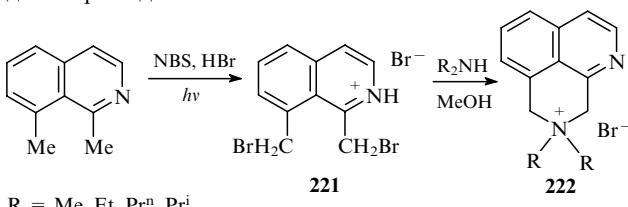
a) SOCl_2 , DMF, THF; *b*) $\text{BnCO}_2\text{CH}_2\text{NHMe} \cdot \text{HCl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ;
c) 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундеп-7-ен, PhMe ; *d*) H_2 , Pd/C , MeOH ;
e) $\text{R}^3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; *f*) MeI , NaH , DMF.

При действии алcoxидов 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**¹⁴⁵



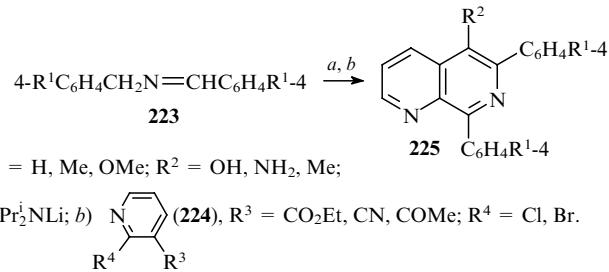
$R^1 \equiv CO_2Me, CO_2Et, CO_2Pr^i, COPh; R^2 \equiv Me, Et$

Обработка вторичными аминами 1,8-бис(бромметил)-изохинолинийбромида (**221**), синтезированного из 1,8-диметилизохинолина, дает *N,N*-диалкилбензо[*de*][1,7]нафтирилийбромиды **222**.¹⁴⁶

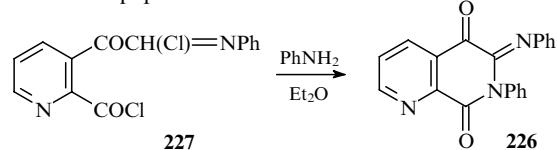


Конденсацией литиевой соли, образующейся при металлизации оснований Шиффа **223** литийдизопропиламидом с этиловым эфиром или нитрилом 3-апетил-2-

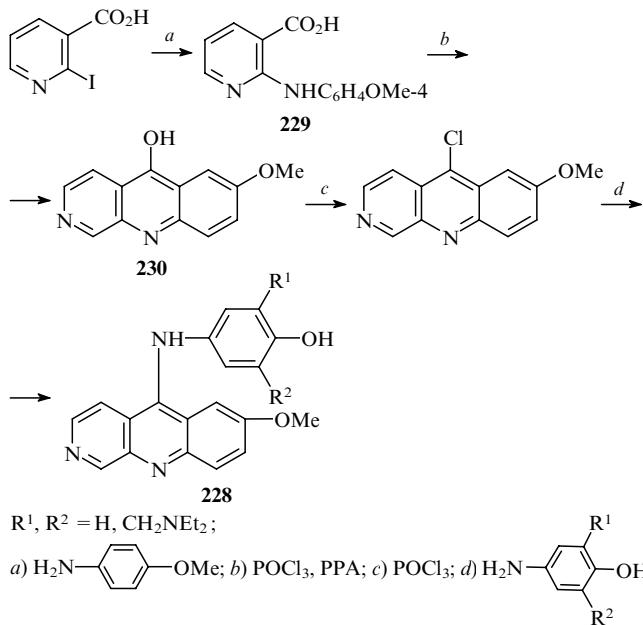
галогенникотиновой кислот, а также с 3-ацетил-2-галогенпирдинами **224** получены 6,8-диарил-1,7-нафтиридины **225**.¹⁴⁷



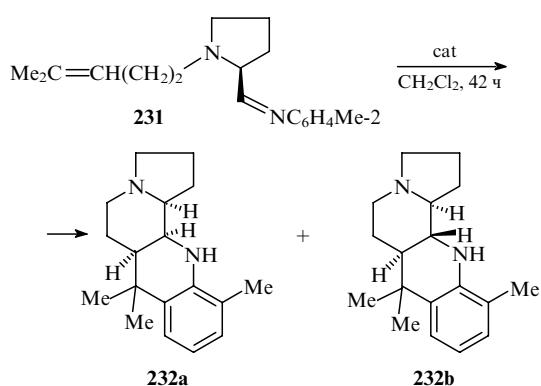
Для синтеза иминопроизводного тетрагидро-1,7-нафтиридиниона **226** использована реакция хлорангидрида **227** с анилином в эфире.¹⁴⁸



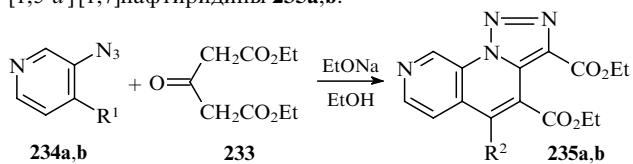
С целью поиска новых противомалярийных препаратов среди аннелированных 1,7-нафтиридинов синтезированы соединения **228**. Циклизация аминокислоты **229**, полученной из 2-иодникотиновой кислоты, под действием POCl_3 в полифосфорной кислоте приводит к 10-гидрокси-2-метоксибензо[*b*][1,7]нафтиридину **230**. Последующая реакция с POCl_3 и затем с аминофенолами завершает схему синтеза. Предварительная оценка биологической активности соединений **228** показала, что они хуже известного противомалярийного препарата пиронарицина.¹⁴⁹



В результате обработки (S) - N -(N -(4-метилпент-3-енил)-пирролин-2-илметилен)- o -толуидина (231) кислотами Льюиса (FeCl_3 , SnCl_4 , AlCl_3 , MeAlCl_2 , Me_2AlCl , EtAlCl_2 , Et_2AlCl , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) или Бренстеда (CF_3COOH , TsOH) проекает формальная гетероциклизация Дильса – Альдера, и с выходом > 80% образуются 1,7-нафтиридины 232a,b. Соотношение изомеров существенно зависит от природы используемого катализатора: в случае монодентатных кислот Льюиса типа MeAlCl_2 или EtAlCl_2 преимущественно образуется *цик-изомер* 232a (99%), а с бидентатными кислотами Льюиса типа SnCl_4 или кислотами Бренстеда — *транс-изомер* 232b (87–99%).¹⁵⁰

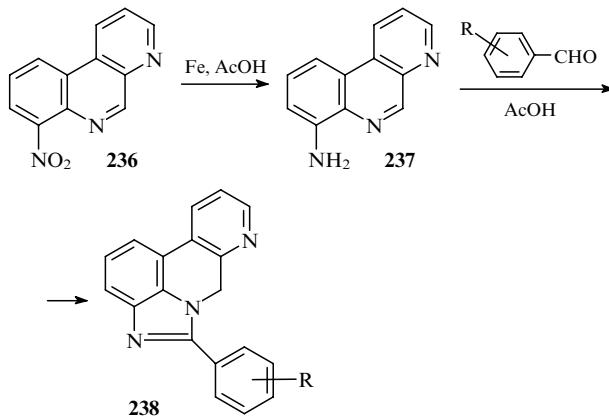


Взаимодействием диэтилового эфира ацетон-1,3-дикарбоновой кислоты (233) с *ортот*-замещенными азидами пиридинового ряда 234a,b синтезированы 1,2,3-триазоло[1,5-*a*][1,7]нафтиридины 235a,b.¹⁵¹



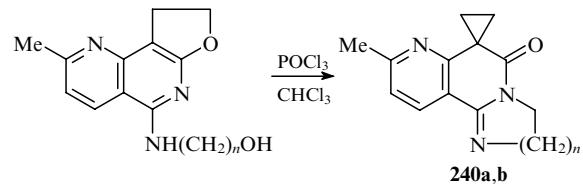
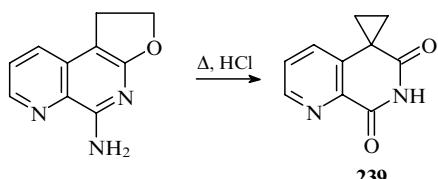
R¹ = CN (234a), CO₂Et (234b); R² = NH₂ (235a), OH (235b).

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.^{152, 153}



R = H, Me, NO₂, Cl.

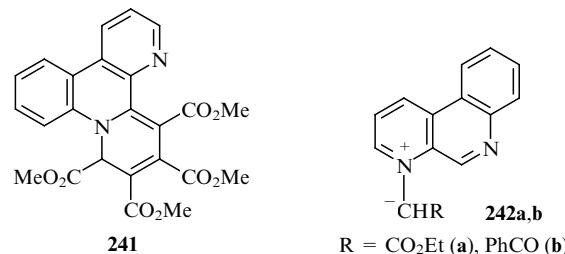
В результате перегруппировки амина 1,2-дигидрофуро[3,2-*f*][1,7]нафтиридинового ряда образуется производное нафтиридина 239, содержащее спироциклический фрагмент.¹⁵⁴ Аналогичные производные 1,2-дигидрофуро[2,3-*h*][1,7]нафтиридина, содержащие гидроксиалкиламиногруппу, при действии POCl₃ дают имидазо[2,1-*f*]- (240a) или пиримидино[2,1-*f*][1,7]нафтиридиноны (240b) со спироциклическим фрагментом.¹⁵⁵



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

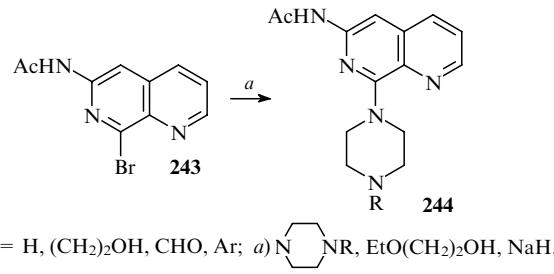
Изучена реакция 5,8-дигалоген-1,7-нафтиридинов с амидом калия в жидким аммиаке и показано, что при этом образуется смесь аминогалоген-, моногалоген- иmonoамино производных 1,7-нафтиридинов.¹⁵⁶

Исследована реакционная способность 4,6-бензо[*h*][1,7]-нафтиридина в реакции Дильса – Альдера с малеиновой кислотой и диметилацетиленкарбоксилатом. В первом случае образуется соответствующая четвертичная соль, во втором — аддукт 241.¹⁵⁷ 6-Этоксикарбонил- (242a) и фенацилметиляды (242b) использованы в качестве 1,3-диполей в реакциях с метакриловой кислотой, метилметакрилатом, бутилвиниловым эфиром, метилвинилкетоном, малеиновым ангидридом и диметилацетиленкарбоксилатом.^{157, 158}



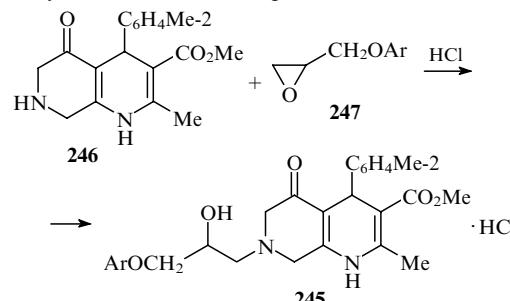
R = CO₂Et (a), PhCO (b).

Взаимодействие 6-ацетамидо-8-бром-1,7-нафтиридина (243) с замещенными пиперазинами в присутствии NaH приводит к 6-ацетамидо-8-(4-R-пиперазин-1-ил)-1,7-нафтиридинам 244, обладающим противовоспалительным, антиаритмическим, кардиотоническим, сосудорасширяющим, бронхолитическим, мочегонным и антихолинэргическим действием.^{159–162}

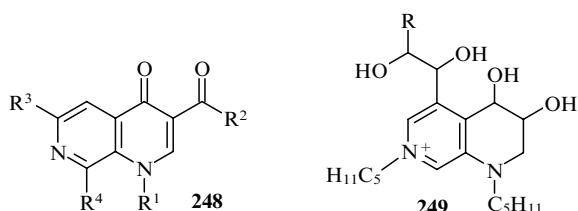


R = H, (CH₂)₂OH, CHO, Ar; a) $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR})_2$, EtO(CH₂)₂OH, NaH.

Хлоридрат производного 1,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоты 245, понижающий кровяное давление, получен из соединения 246 и оксирана 247 при кипячении в MeOH с последующим насыщением реакционной смеси HCl.¹⁶³



Производные 1,7-нафтиридинов 248 заявлены в качестве антибактериальных,^{164–166} а производные нафтиридиния 249 — в качестве противодиабетических препаратов.¹⁶⁷

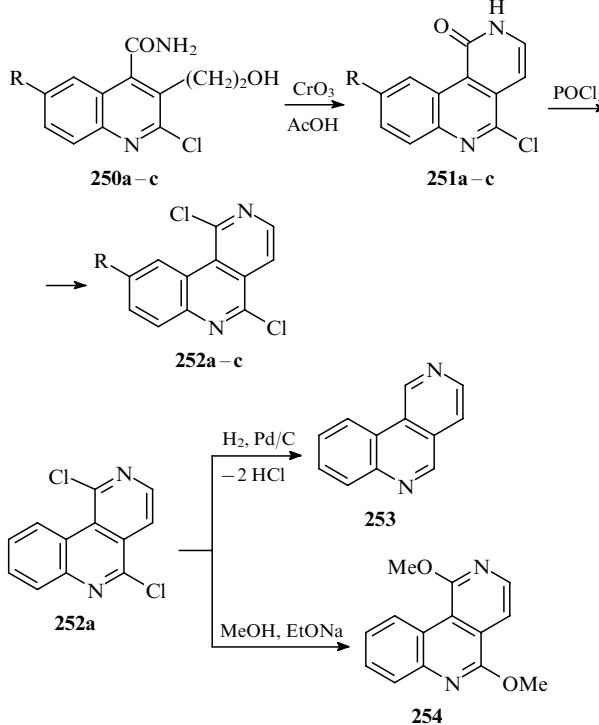


$R^1 = H, Et, Bn; R^2 = OH, OAlk;$
 $R^3, R^4 = Hal, Me_2N, OAlk.$

В последние несколько лет появились также сообщения о различной биологической активности и ряда других производных 1,7-нафтиридинов.^{157, 168–172}

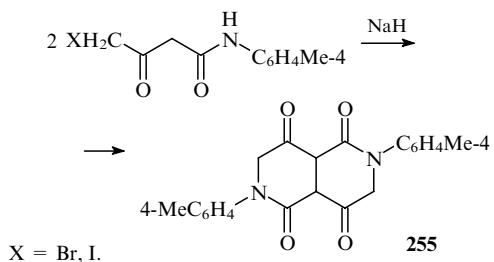
V. 2,6-Нафтиридины

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-гидроксизтил)-4-карбамоилхинолинов **250a–c** действием CrO_3 в ледяной $AcOH$, которая приводит к бензо[*c*][2,6]нафтиридинам **251a–c**, использованным в синтезе производных 2,6-нафтиридинов **252–254**.¹⁷³



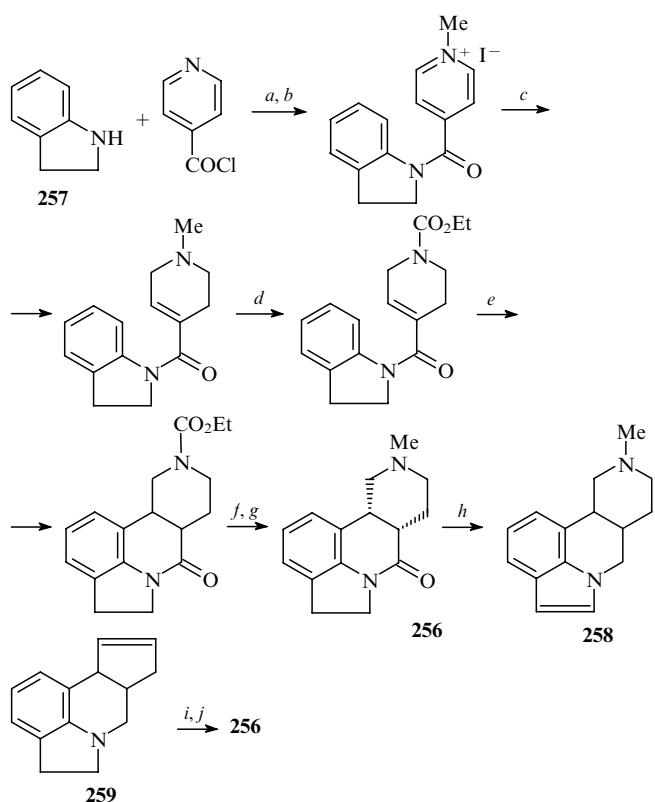
$R = H$ (a), Cl (b), Me (c).

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



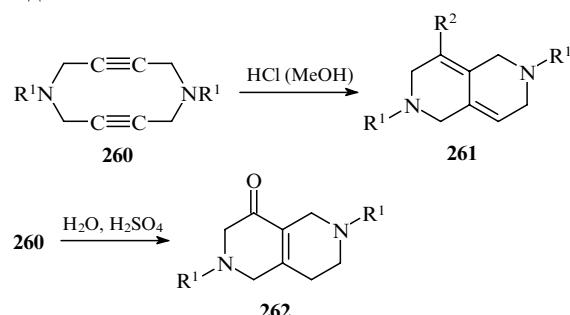
$X = Br, I.$

Индоло[1,7-*bc*][2,6]нафтиридин **256** — сильный и селективный антагонист серотониновых рецепторов подтипов 5-HT_{2C/2B} с относительно слабым сродством к рецепторам 5-HT_{2A}-подтипа.^{175–177} Он синтезирован, исходя из индолина **257** и хлорангидрида изоникотиновой кислоты.¹⁷⁵ Окисление соединения **256** MnO_2 приводит к индолонафтиридину **258**. Еще один путь к соединению **256** — окисление двойной связи в соединении **259** озоном или тетроксидом осмия с последующей обработкой метиламином.¹⁷⁸ Индолонафтиридины **256, 258** заявлены в качестве лекарственных препаратов для лечения нарушений аппетита, навязчивых состояний (страха, депрессий) и других заболеваний.^{177, 178}



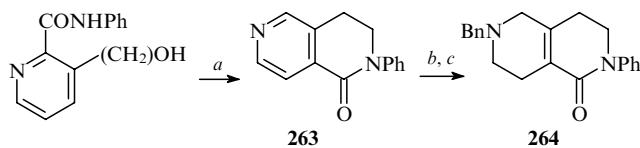
a) Et_3N ; b) MeI ; c) $NaBH_4$; d) $ClCO_2Et$; e) $h\nu$; f) AlH_3 , THF ;
g) (–)-ди-*n*-толилвинная кислота; h) MnO_2 ; i) O_3 (OsO_4); j) $MeNH_2$.

Взаимодействие 1,6-диалкил-1,6-диазациклогекадека-3,8-диолов **260** с различными органическими растворителями (циклогекса-1,4-диен, 9,10-дигидроантрацен, циклооктан) в качестве ловушек, или с такими реагентами, как HCl , $MeOH$, протекает высокорегиоселективно по механизму $AdE2$ и приводит к 1,2,3,5,6,7-гексагидро-2,6-нафтиридинам **261** с количественным выходом. При действии H_2O в присутствии H_2SO_4 на диины **260** образуется нафтиридон **262** с выходом 15%.^{179, 180}



$R^1 = Me, Et, Pr^i; R^2 = Cl, OMe.$

Циклизация анилида 3-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоновой кислоты происходит под действием диэтилазодикарбоксилата и Ph_3P . Последующая обработка образовавшегося 2,6-нафтиридина **263** фенацилбромидом и затем боргидридом натрия приводит к октагидро-2,6-нафтиридину **264**, заявленному в качестве средства для профилактики и лечения шизофрении и депрессий.¹⁸¹

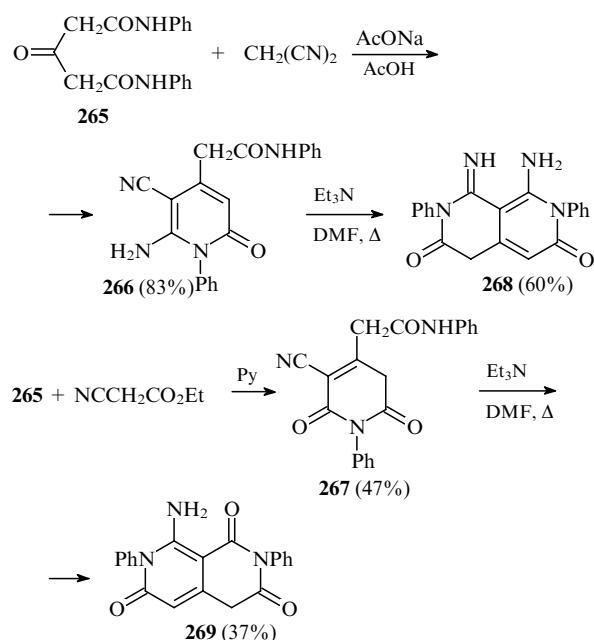


a) $\text{EtO}_2\text{CN} = \text{NCO}_2\text{Et}$, Ph_3P , THF; b) BnBr , PhMe ; c) NaBH_4 , MeOH .

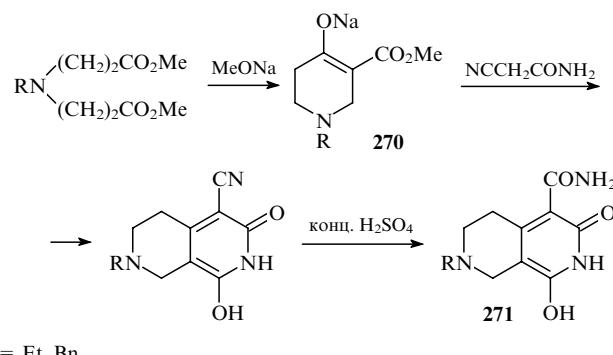
Сообщается, что 12-метоксикарбонил-2-метокси-2,6,8,9-тетрагидро-1*H*-индоло[7*a*,1*a*][2,6]-нафтиридин, выделенный из семян *Erythrina melanacantha* Yarms, может быть использован для лечения различных форм гипертонии и в качестве ингибитора агглютинации тромбоцитов.¹⁸²

VI. 2,7-Нафтиридины

Для синтеза 2,7-нафтиридинов используют разнообразные подходы. Так, дианилид 3-оксоглутаровой кислоты **265** реагирует с малонитрилом в присутствии ацетата натрия, давая производное пиридона **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.¹⁸³



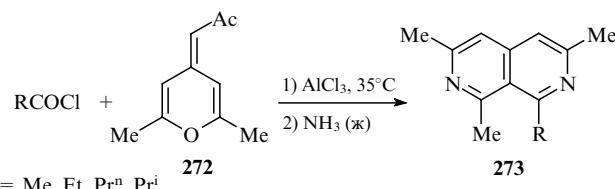
В результате циклизации бис(2-метоксикарбонилэтил)алкиламинов по Дикману под действием метилата натрия получены натриевые соли 4-гидрокси-3-метоксикарбонил-тетрагидропиридинов **270**. Последние при конденсации с цианоацетамидом образуют 1-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-3-оксо-4-циано-2,7-нафтиридины, гидролиз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



R = Et, Bn.

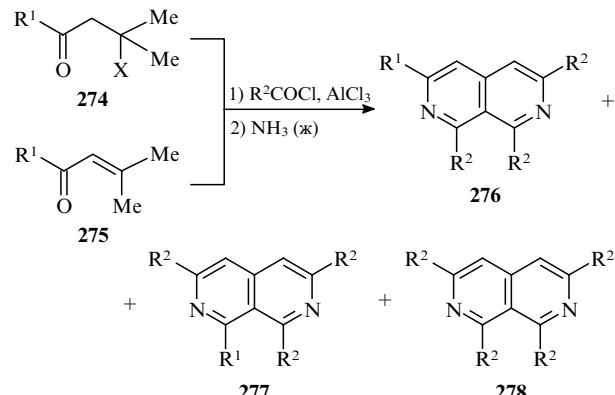
Одним из методов, использованных для получения алкилзамещенных 2,7-нафтиридинов, является ацилирование спиртов, кетонов или алkenов в присутствии AlCl_3 с последующей обработкой реакционной смеси аммиаком. Однако эти реакции не всегда идут достаточно региоселективно. Так, при взаимодействии ацетилхлорида с *трет*-бутиловым спиртом или изобутиленом в присутствии AlCl_3 с последующей обработкой NH_4OH наряду с другими продуктами реакции образуется 1,3,6,8-тетраметил-2,7-нафтиридин.^{185, 186}

При действии избытка хлорангидридов жирных кислот на пиран **272** в присутствии AlCl_3 и последующей обработке жидким аммиаком региоселективно образуются 1-алкил-3,6,8-тетраметил-2,7-нафтиридины **273**.¹⁸⁷



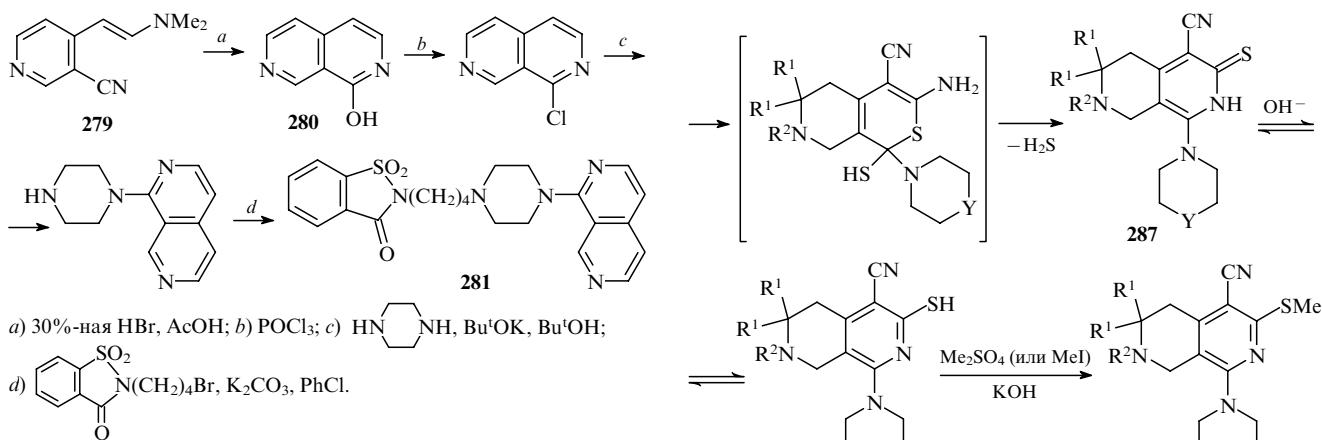
R = Me, Et, Pr^n , Pr^i .

Ацилирование кетонов **274** или енолов **275** в присутствии 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.¹⁸⁸

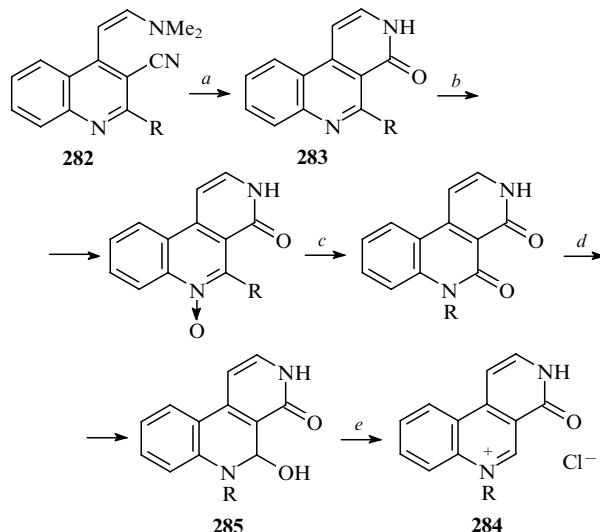


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me, Et, Pr}^i; \text{X} = \text{OH, OMe}$.

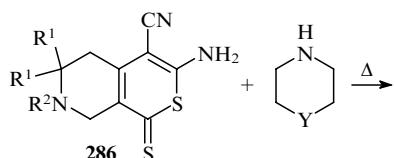
Еще одна реакция, используемая в синтезе производных 2,7-нафтиридинов, — внутримолекулярная циклизация енаминонитрилов при действии кислотных катализаторов. Так, соединение **279** циклизуется в 1-гидрокси-2,7-нафтиридин (**280**), используемый в синтезе седативного средства **281**.¹⁸⁹



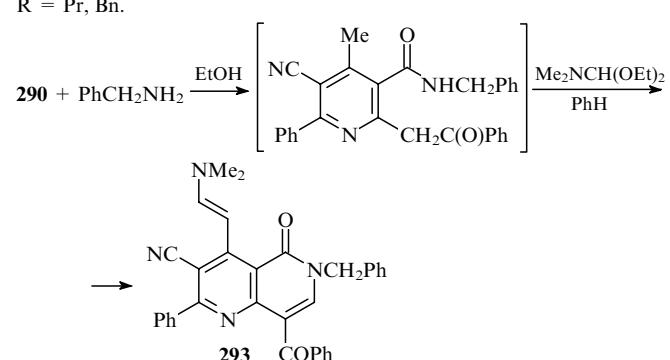
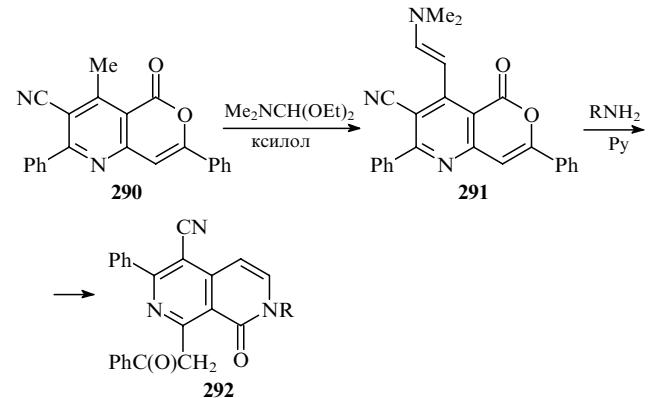
Аналогичная циклизация енаминонитрила **282** в полифосфорной кислоте дает бензо[*c*][2,7]нафтиридин **283**, превращенный в хлорид перлолиния **284** (алкалоида злаковых перлолина **285**).¹⁹⁰ Изучены масс-спектры соединения **285**.¹⁹¹



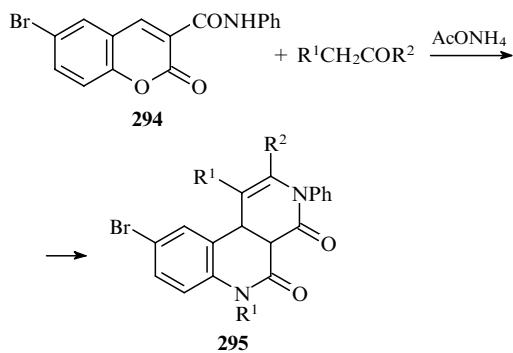
Еще один подход к синтезу 2,7-нафтиридинов включает рециклизацию пиридинотиопирантионов и пиридинопиранонов. Так, рециклизация тиопирантионов **286** при нагревании с морфолином, пиперидином или пиперазином в абсолютном этаноле протекает через нуклеофильную атаку тиокарбонильной группы амином, разрыв связи $\text{C}(1)-\text{S}$ 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_2SO_4 или MeI в водном или спиртовом растворе KOH происходит с образованием тиометильных производных **289**, проявляющих антибактериальную активность.¹⁹²



Конденсацией замещенного пирано[4,3-*b*]пиридин-5-она **290** с диметилацеталем диметилформамида в ксиоле 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**.¹⁹³ 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**.

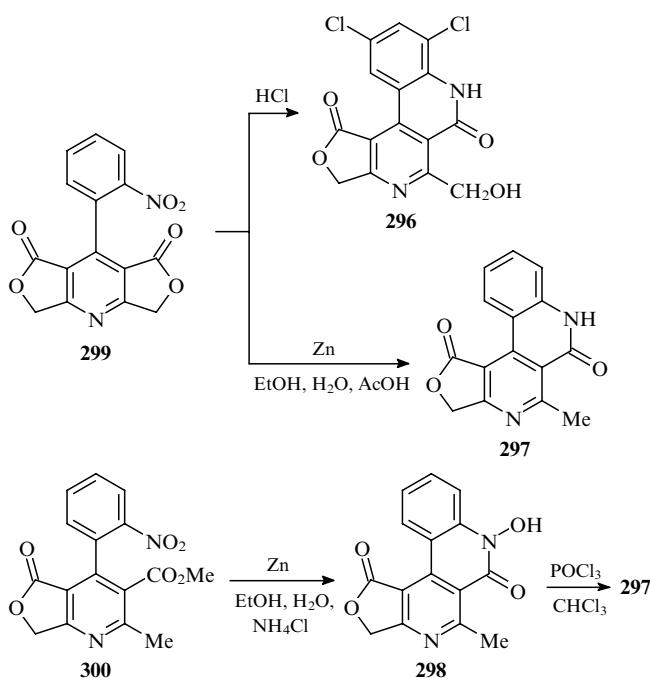


При действии кетонов на 3-(фенилкарбамоил)кумарин **294** в присутствии ацетата аммония в этаноле при 20°C или без растворителя при 170°C образуются бензо[*c*][2,7]нафтиридины **295**.¹⁹⁴

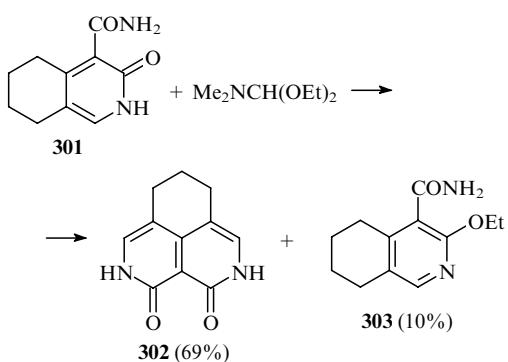


$R^1 = H, Me; R^2 = Me, Et; R^1 - R^2 = (CH_2)_4.$

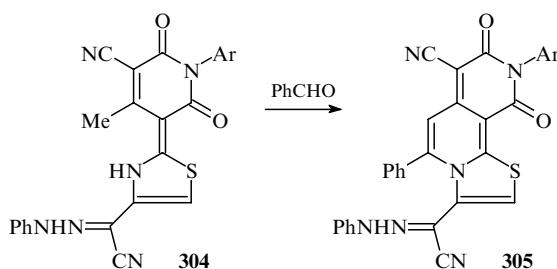
Описано также получение конденсированных тетрагидро-2,7-нафтиридин-1,6-дионов (296–298) восстановительной циклизацией дифуропиридина 299 и дифуропиридина 300.¹⁹⁵



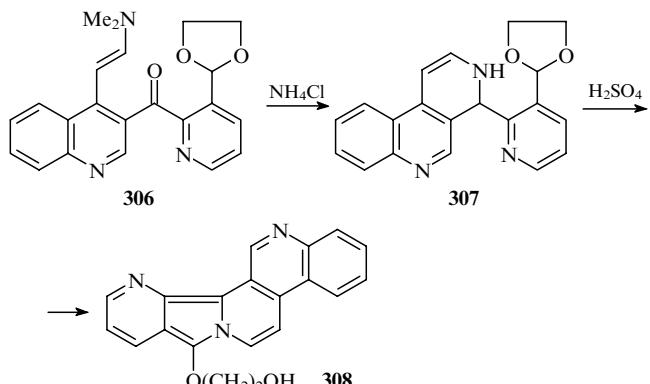
В синтезе аннелированных 2,7-нафтиридинов использован и ряд других подходов. Так, взаимодействием гексагидро-3-оксоизохинолин-4-карбоксамида (301) с диэтилацеталем диметилформамида получен 4,5- trimетил-1,2,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1,8-дион (302) в смеси с продуктом O-алкилирования 303.¹⁹⁶



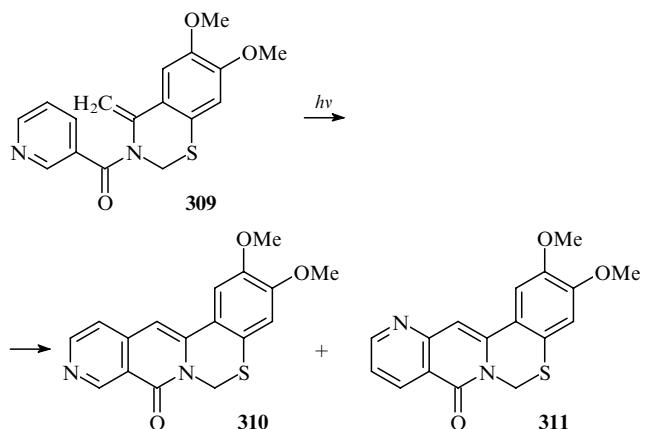
3-(2,3-Дигидротиазол-2-илиден)тетрагидропиридиндион (304) при обработке бензальдегидом циклопонденсируется с образованием тиазоло[2,3-*a*][2,7]нафтиридина (305).¹⁹⁷



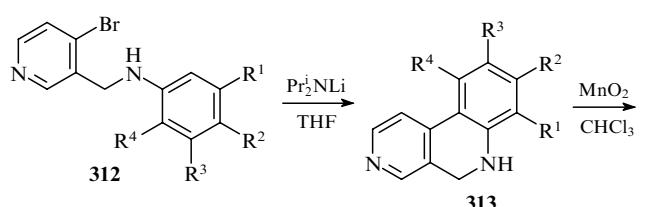
Енамин 330 циклизуется с образованием 2,7-нафтиридина 307 при действии хлористого аммония. Соединение 307 при обработке H_2SO_4 трансформируется в бензо[*f*]пиридо[2',3':3,4]пирроло[2,1-*a*][2,7]нафтиридин 308.¹⁹⁸

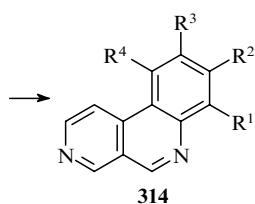


В результате фотоциклизации (облучение ртутной лампой низкого давления мощностью 10 Вт, $MeOH$, атмосфера N_2 , 5 ч) 4-метилен-3-никотиноилтетрагидро-1,3-бензотиазина 309 получена смесь изомерных 6*H*,8*H*-нафтиридино-1,3-бензотиазин-8-онов 310, 311.¹⁸⁷



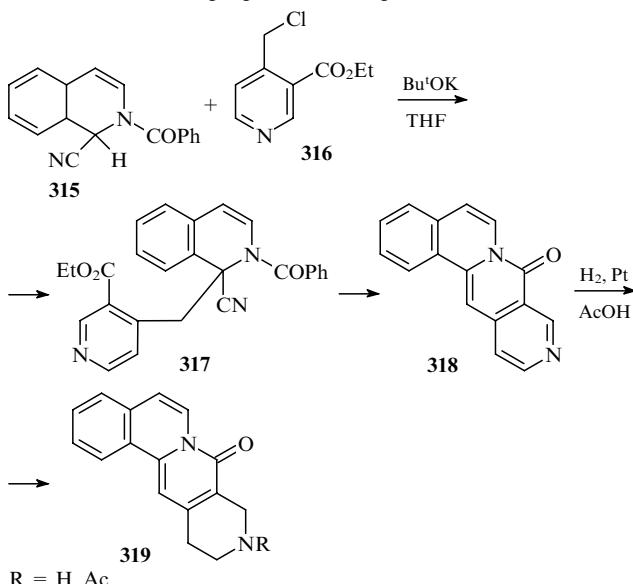
Внутримолекулярным циклодегидробромированием замещенных *N*-(4-бром-3-пиридинил)метилјанилинов 312 с последующим дегидрированием полупродуктов 313 получены бензонафтиридины 314.¹⁹⁹



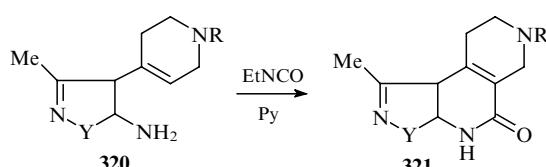


R¹, R², R³, R⁴ = H, Me, OMe.

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).²⁰⁰ Последний не восстанавливается NaBH₄ или NaBH₃CN в AcOH или Ac₂O, AcOH, хотя при гидрировании водородом над Pt в AcOH он превращается в производные 319.

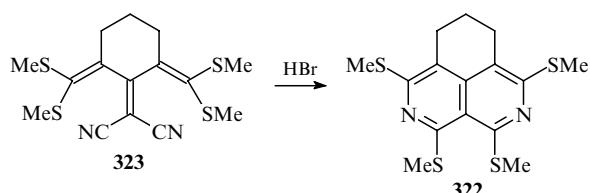


При кипячении замещенных гетериламинов 320 с трехкратным количеством этилизоцианата в пиридине образуются конденсированные, частично гидрированные 2,7-нафтиридины 321.²⁰¹

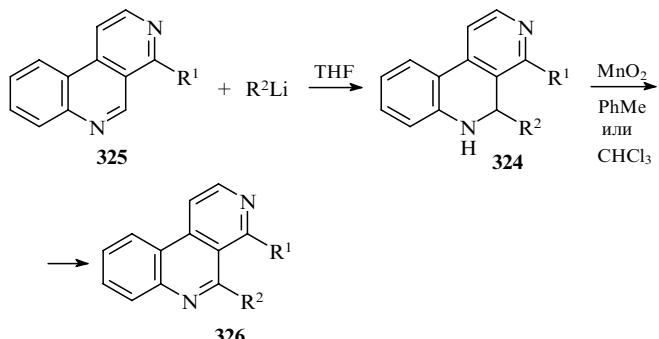


R = Me, Ac; Y = O, NMe.

Оригинальный метод получения аннелированного тетраметилтиозамещенного 2,7-нафтиридина 322 основан на циклизации 2,6-бис[бис(метилтио)метилиден]циклогексилиденмалононитрила (323) под действием газообразного HBr.²⁰²

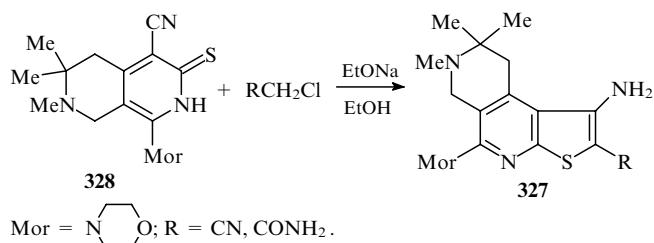


Дегидрирование 5,6-дигидропроизводных 2,7-нафтиридинов 324, полученных в результате присоединения литийорганических соединений к 4-замещенным бензо-[*c*][2,7]нафтиридинам (325), приводит к нафтиридинам 326.²⁰³

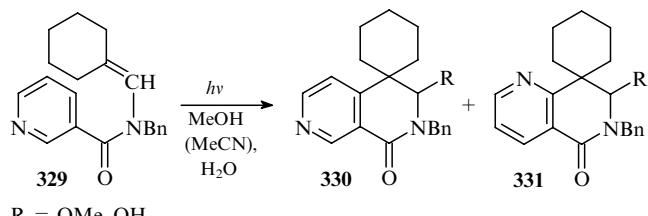


R¹ = F, Cl, CONPr₂; R² = Bu, Ar, Het.

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.²⁰⁴

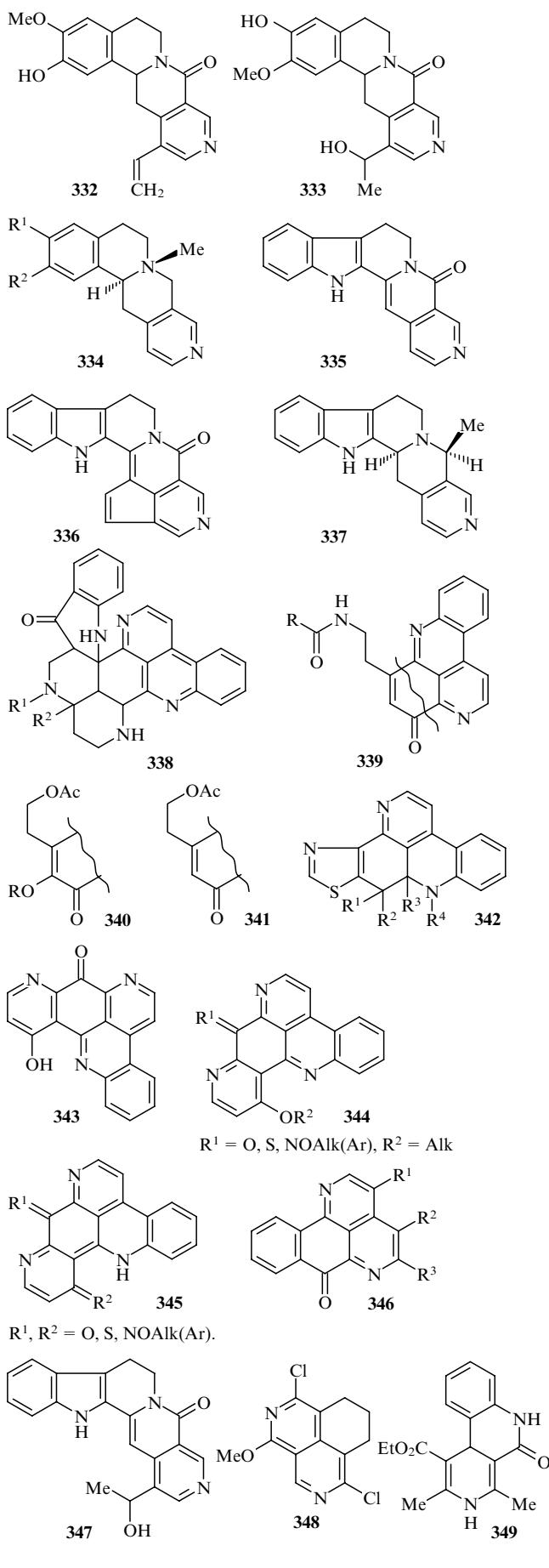


При УФ-облучении *N*-ароиленамида 329 в метаноле или водном ацетонитриле образуются смеси региоизомерных спироциклоаддуктов 330, 331. При проведении реакции в циклогексане растворитель не участвует в реакции, и в соединениях 330, 331 R = H.²⁰⁵



R = OMe, OH.

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



* * *

Проведенный анализ литературных данных, опубликованных в последние 15 лет по синтезу, свойствам и биологической активности пяти изомерных пириодиридинов (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.Grandclaudon, 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.Lakshminathan, M.P.Cava. *Heterocycles*, **32**, 1461 (1991)
30. Пат. 216622 ЧССР; *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. Czestochowa*, **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.Puszstay. *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.Яльшиева, Н.П.Соловьева, В.В.Чистяков, Ю.Н.Шейнкер, В.Г.Граник. *Химия гетероциклических соединений*, 1118 (1986)
68. A.W.Erian, S.M.Sherif, A.-Z.A.Allassar, Y.M.Elkholly. *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.Rivaille, 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 гетероциклических соединений*, 238 (1989)
80. С.В.Ухов, М.Е.Коншин. *Химия гетероциклических 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.Несторов, 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 гетероциклических 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.Gaidarov, 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. Бюл. 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.Heinrichi. *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.Смецкая, А.М.Жидкова, Н.А.Мухина, В.Г.Граник. *Химия гетероциклических 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. I*, 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.*, 50 120 (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.Schoeffter, H.R.Buerki. *J. Med. Chem.*, **38**, 28 (1995)
176. H.Mühle, J.Nozulak, J.Cercus, E.Küsters, 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.Алексанян. *Хим.-фарм. журн.*, **30** (6), 13 (1996)
185. C.H.Erre, C.M.A.Roussel. *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. C.H.Erre, C.M.A.Roussel. *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 гетероциклических 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. I*, 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.Джагацянян. *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 О 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.Troup, 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

PIRIDOPYRIDINES

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