

Химия и биологическая активность 1,8-нафтиридинов[†]

В.П.Литвинов

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
119991 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095) 135 – 5328

Проанализированы данные, опубликованные за последние 15 лет, по методам получения, реакционной способности, биологической активности и другим практически ценным свойствам производных 1,8-нафтиридина. Библиография — 759 ссылок.

Оглавление

I. Введение	692
II. Методы синтеза и биологическая активность производных 1,8-нафтиридина	692
III. Физико-химические свойства и реакционная способность производных 1,8-нафтиридина	707
IV. Заключение	715

I. Введение

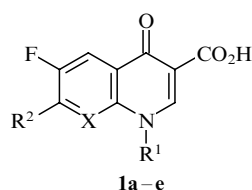
В последние 15 лет из всех шести изомерных пиридопиридинов производные 1,8-нафтиридина изучались наиболее интенсивно. Повышенный интерес к этому классу соединений объясняется главным образом тем, что скелет 1,8-нафтиридина встречается во многих веществах, выделенных из природных объектов и проявляющих разнообразную биологическую активность. По химическим и биологическим свойствам 1,8-нафтиридинов за этот период опубликовано значительно большее число работ (включая патентную литературу), чем суммарно по всем другим типам изомерных пиридопиридинов за 90 лет. Только за последние два года появилось свыше 900 сообщений, среди них — около 200 патентов, большинство которых посвящено специфическим аспектам тестирования биологической активности производных 1,8-нафтиридина.

В настоящей работе, завершающей обзор химии пиридопиридинов (см.^{1,2}), обобщены и проанализированы данные по методам синтеза, реакционной способности, биологической активности и другим практически важным свойствам производных 1,8-нафтиридина. Для удобства восприятия материал систематизирован по типам исходных субстратов, реагентов или природе образующихся соединений. При обсуждении методов синтеза и химических превращений представлены основные данные по биологической активности синтезируемых соединений. Автор счел целесообразным привести практически полную библиографию работ, в том числе и патентов, по получению и свойствам производных 1,8-нафтиридинов, однако ввиду большого

количества литературы в самом обзоре подробно рассмотрены лишь общие и перспективные методы синтеза и наиболее характерные реакции.

II. Методы синтеза и биологическая активность производных 1,8-нафтиридина

Среди производных 1,8-нафтиридина наиболее пристальное внимание в последние 15 лет привлекали 6-фторзамещенные 1,8-нафтиридин-4-оны — азааналоги фторхинолонов. Фторхинолоновые и фторнафтиридоновые кислоты послужили основой для создания высокоэффективных антибактериальных препаратов: норфлоксацина (norfloxacin, **1a**),³ пefлоксацина (pefloxacin, **1b**),⁴ ципрофлоксацина (ciprofloxacin, **1c**),⁵ эноксацина (enoxacin, **1d**),⁶ trovafлоксацина (trovafloxacin, **1e**)^{7–10} и др.



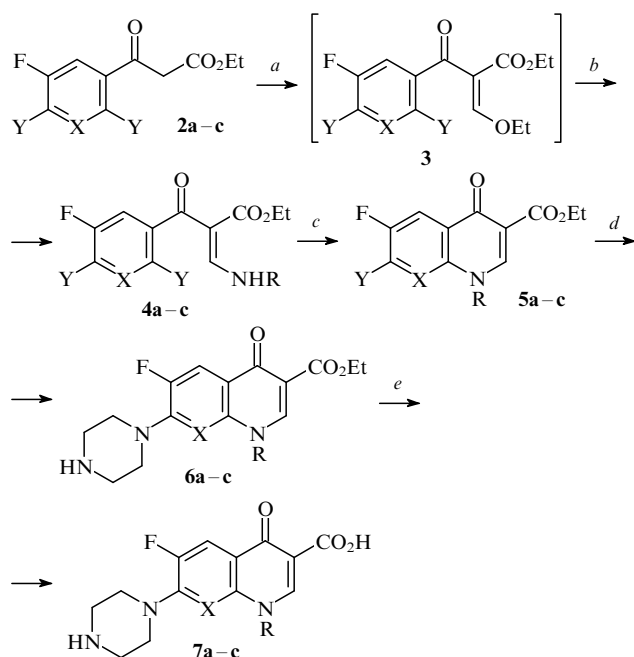
X = CH: R¹ = Et, R² = пиперазин-1-ил (**a**), N-метилпиперазин-1-ил (**b**); R¹ = cyclo-C₃H₅, R² = пиперазин-1-ил (**c**); X = N: R¹ = Et, R² = пиперазин-1-ил (**d**); R¹ = 2,4-F₂C₆H₃, R² = H₂N--N- (**e**).

Фторнафтиридоны не только по биологическому действию, но и по другим свойствам близки к фторхинолонам, химия которых достаточно хорошо исследована.^{11–15} Наиболее часто используемый метод синтеза фторзамещенных 4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновых кислот основан на подходах, разработанных для получения фторхинолоновых аналогов,^{16–20} и может быть представлен следующей схемой:

В.П.Литвинов. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химии гетерофункциональных соединений ИОХ РАН. Телефон: (095)135–8837, e-mail: vpl@ioc.ac.ru
Область научных интересов: химия гетероциклических и биологически активных соединений.

Дата поступления 22 октября 2003 г.

[†]Посвящается академику Олегу Николаевичу Чупахину в связи с 70-летием.



X = N (a), CH (b), CF (c); Y = Cl, F;

R = Et, Pr^i , cyclo- C_3H_5 , Bu^i , $\text{CH}_2=\text{CMe}$, 4- FC_6H_4 ;

DBU — диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;

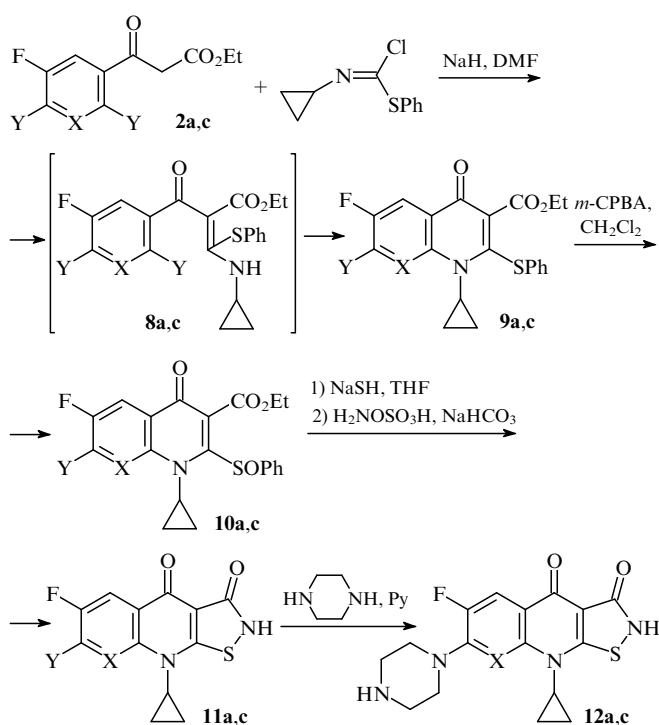
a) HC(OEt)_3 , Ac_2O ; b) RNH_2 , EtOH; c) NaH , диоксан;

d) $\text{NH(CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$, DBU, MeCN; e) 1) NaOH , H_2O , Δ ; 2) H^+ .

Конденсация этилового эфира (2,6-дихлор-5-фторникотиноил)уксусной кислоты **2a** и аналогичных бензоильных производных **2b,c** с ортомуравьиным эфиром в уксусном ангидриде и последующая реакция образующихся интермедиатов **3** с небольшим избытком амина (этанол, 20°C) дает соответствующие енаминокетозфиры **4a-c**. Обработка енаминов **4b** гидридом натрия в диоксане при нагревании приводит к этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилатам **5b**. Циклизация енаминов **4a**, которую осуществляют тремя способами: действием гидрида натрия в диоксане, карбоната калия в ацетонитриле или фторида *трет*-бутил-аммония в ТГФ, приводит к нафтиридонам **5a** с хорошими выходами.^{16–26} Замещение атома галогена в положении 7 соединений **5a** под действием амина в ацетонитриле (в некоторых случаях — в присутствии диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ) в качестве основания) дает эфиры **6a**, которые гидролизуют с образованием кислот. Этот способ был использован в синтезе нафтиридонкарбоновых кислот **7a** (R = Et (см.²¹), Pr^i (см.¹⁶), изопропенил,²⁴ Bu^i (см.²²), циклопропил,²⁵ 4-фторфенил¹⁹).

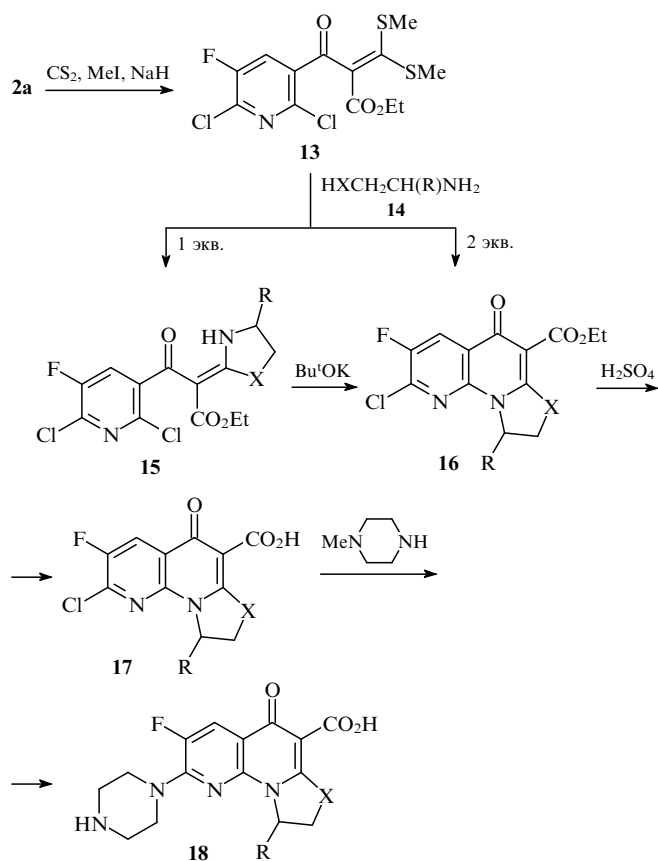
Еще одним примером, иллюстрирующим большой синтетический потенциал эфиров **2**, является их взаимодействие с тиоформатами. Так, реакция этил-2,6-дихлор-5-фторникотиноилацетата (**2a**) с фенил-*N*-циклопропилиминоклоротиоформатом в присутствии 1 экв. гидрида натрия в ксилоле привела через интермедиат **8a** к этил-4-оксо-2-фенилтио-6-фтор-7-хлор-1-циклопропил-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилату (**9a**) с выходом 51%.²⁴ Аналогичная обработка этил-2,3,4,5-тетрафторбензоилацетата (**2c**) дает этил-4-оксо-6,7,8-трифтор-2-фенилтио-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилат (**9c**) с выходом 42%. Окисление эфиров 3-карбоновых кислот **9a,c** *m*-хлорпероксибензойной кислотой (*m*-CPBA) (CH_2Cl_2 , 20°C) приводит к этил-4-оксо-2-фенилсульфинил-6-фтор-7-хлор-1-циклопропил-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилату (**10a**) (выход 83%) или

этил-4-оксо-6,7,8-трифтор-2-фенилсульфинил-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилату (**10c**) (выход 78%) соответственно. В результате региоспецифичного замещения сульфинильной группы сульфоксида **10a** действием свежеприготовленного гидросульфида натрия в водном ТГФ получают 2-меркаптопроизводное, которое без очистки обрабатывают гидросульфамином-*O*-сульфоновой кислотой в присутствии бикарбоната натрия. Образующееся гидросульфаминовое производное циклизуется в 6-фтор-7-хлор-9-циклопропил-2,3,4,9-тетрагидроизотиазоло[5,4-*b*]хинолин-3,4-дион (**11a**) (выход 67%). Взаимодействие нафтиридиндиона **11a** с избытком пиперазина (пиридин, 60°C) приводит к 7-(пиперазин-1-ил)-6-фтор-9-циклопропил-2,3,4,9-тетрагидроизотиазоло[5,4-*b*]нафтиридин-3,4-диону (**12a**) с выходом 98%. Аналогичная последовательность превращений хинолиндиона **11c** позволила получить 6,8-дифтор-7-(пиперазин-1-ил)-9-циклопропил-2,3,4,9-тетрагидроизотиазоло[5,4-*b*]хинолин-3,4-дион (**12c**) (74%). Синтезированные нафтиридиндион **12a** и хинолиндион **12c** обладают более высокой антибактериальной активностью, чем ципрофлоксацин **1c**.²⁴



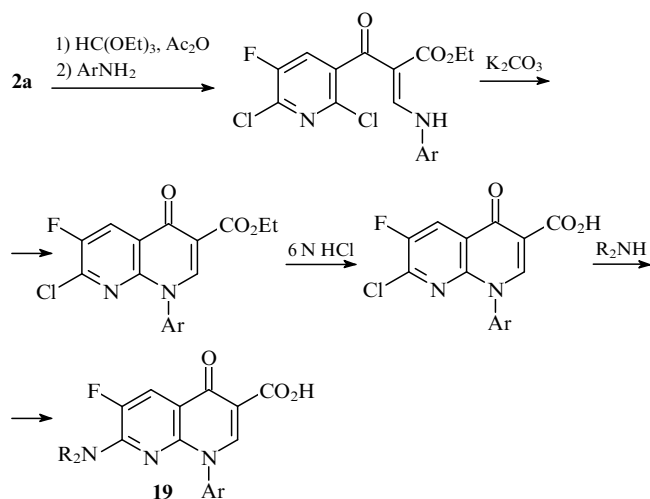
X = N, Y = Cl (a); X = CF, Y = F (c).

В результате взаимодействия эфира **2a** с гидридом натрия, сероуглеродом и иодистым метилом в *N,N*-диметилацетамиде получен диметилдитиоацеталь кетена **13** (выход 58%), реакция которого с замещенными аминами **14** в толуоле приводит к производным **15** с выходами до 93%.²⁷ Их внутримолекулярная циклизация в присутствии *трет*-бутилата калия дает эфиры тиазоло-, оксазоло- и имидазоло[3,2-*a*][1,8]нафтиридин-4-карбоновой кислоты **16** (выходы 35–92%). Конденсация дитиоацетала кетена **13** с двумя эквивалентами аминов **14** позволяет получать соединения **16** в одну стадию. В результате кислотного гидролиза эфиров **16** получают соответствующие карбоновые кислоты **17** (выходы 55–91%). Взаимодействие последних с *N*-метилпиперазином приводит к замещению атома хлора в положении 2 и образованию пиперазинопроизводных **18**, проявляющих *in vitro* антибактериальную активность.



X = S, O; R = H, Me.

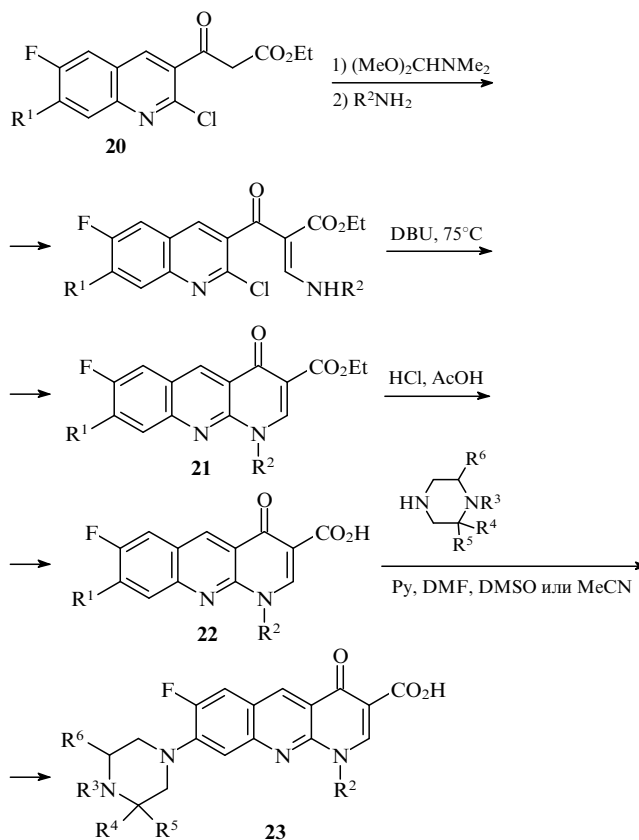
Эфир **2a** был использован также в качестве исходного соединения в синтезе неизвестных ранее 7-замещенных 1-(1-или 2-нафтил)-4-оксо-6-фтор-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновых кислот **19**, обладающих ярко выраженной (на уровне препарата атавердин (atavertine)) анти-HIV-RT-активностью.²⁸ Синтез кислот **19** иллюстрируется следующей схемой:



Ar = 1-нафтил, 2-нафтил; R₂NH = пиперазин, 2-метилпиперазин, N-метилпиперазин, (2R,6S)-2,6-диметилпиперазин, (3S)-3-аминопирролидин.

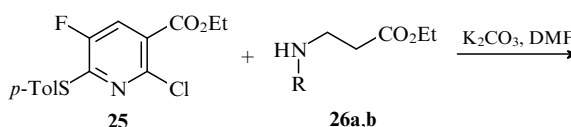
Этиловые эфиры (2-хлорхинолил-3-карбонил)уксусных кислот **20** послужили исходными веществами для получения бензо[b][1,8]нафтиридинов **21** – **23**,^{29,30} обладающих высокой антибактериальной активностью по отношению к грамполо-

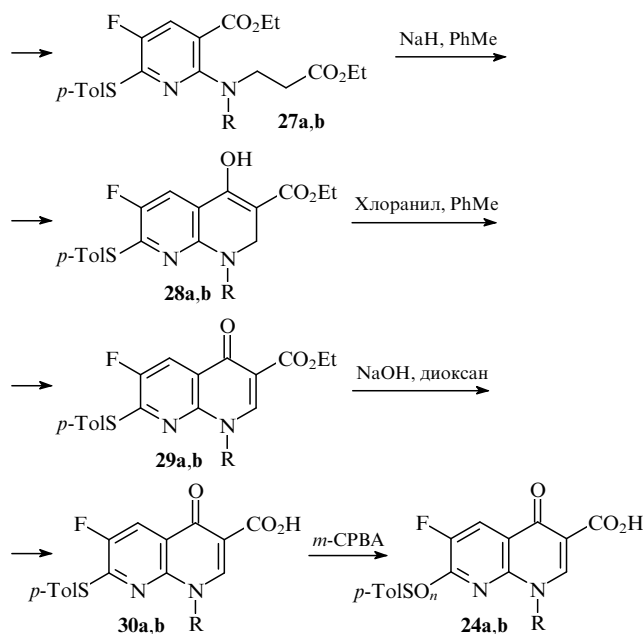
жительным бактериям. Их используют при лечении кожных стафилококковых инфекций, для очистки воды, в качестве консервантов и дезинфицирующих средств.



R¹ = F, Cl; R² = Me, MeO, cyclo-C₃H₅; R³, R⁴, R⁵, R⁶ = H, Alk.

Разработан метод синтеза производных 4-оксо-6-фтор-1-этил(циклопропил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновых кислот **24**, содержащих сульфонильную или сульфонильную группы в положении 7 нафтиридиновой системы.^{31,32} Так, при нагревании (120–130°C) смеси этил-5-фтор-2-хлорникотината **25** и этил-3-(циклопропиламино)-пропионата (**26a**) в ДМФА в присутствии Na₂CO₃ был получен дизфир **27a** (23%), при этом степень конверсии исходного никотината составляла 40%. Циклизация дизфира **27a** при обработке гидридом натрия в толуоле дает этил-4-гидрокси-7-(*n*-толил)-6-фтор-1-циклопропил-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (**28a**), дегидрированием которого хлоранилом в толуоле получено 1,4-дигидро-4-оксопроизводное **29a**. Щелочной гидролиз производного **29a** дает 4-оксо-7-(*n*-толил)-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (**30a**). При взаимодействии последней с эквимольным количеством *мета*-хлорпероксибензойной кислоты сульфидная группа легко окисляется в сульфоксидную, а при двукратном количестве пероксикислоты — в сульфонильную с образованием нафтиридонкарбоновых кислот **24a**. Этот подход использован при синтезе аналогичного соединения **24b** (R = Et), а также антибактериального препарата энноксина (**1d**).



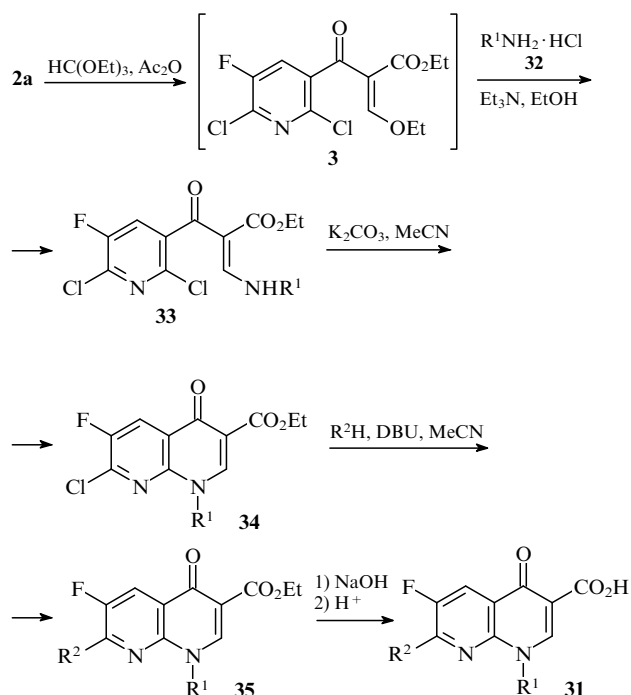


R = cyclo-C₃H₅ (**a**) Et (**b**); n = 1, 2; p-Tol — n-толил.

С целью изучения корреляции структура–антибактериальная активность была синтезирована серия новых 7-замещенных 4-оксо-6-фтор-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновых кислот **31**, содержащих при атоме азота N(1) фторзамещенные *трет*-бутильные группы.^{22, 23, 33–35} Так, взаимодействие интермедиата **3** (X = N, Y = Cl), образующегося из эфира **2a**, с аминами **32** в присутствии триэтиламина в этаноле приводит к енаминам **33**, которые при обработке K₂CO₃ в ацетонитриле циклизуются в эфиры **34**. Конденсация последних с аминами при кипячении в ацетонитриле в присутствии ДБУ дает эфиры **35**, которые в результате щелочного гидролиза образуют нафтиридонкарбоновые кислоты **31**, показавшие *in vitro* высокую антибактериальную активность против четырех видов грамположительных и восьми видов грамотрицательных бактерий.²³ Примеры синтезированных нафтиридонкарбоновых кислот **31** представлены в табл. 1.

Таблица 1. Замещенные 1,8-нафтиридинкарбоновые кислоты **31**.

R ²	R ¹	Выход, %	Ссылки
	Bu ^t	—	31
	FCH ₂ CMe ₂	70	32
	(FCH ₂) ₂ CMe	30	32
	(FCH ₂) ₃ C	89	32
	Bu ^t	—	36, 37
	FCH ₂ CMe ₂	60	32
	(CH ₂ F) ₂ CMe	50	32
	(CH ₂ F) ₃ C	84	32
	Bu ^t	—	38
	(FCH ₂)CMe ₂	46	32
	(FCH ₂) ₂ CMe	76	32
	(FCH ₂) ₃ C	79	32
	FCH ₂ CMe ₂	65	32
	(FCH ₂) ₃ C	78	32



32: R¹ = Bu^t, FCH₂CMe₂, (FCH₂)₂CMe, (FCH₂)₃C.

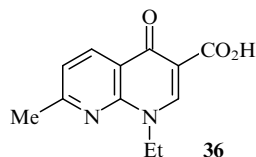
Производные 4-оксо-6-фтор-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты обладают чрезвычайно широким спектром биологической активности, в частности антибактериальным действием. Так, многие из них проявляют высокую активность против различных грамположительных (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, CMX 686B, FDA 209P JC-1; *Staphylococcus epidermidis* 3519, IAM 1296; *Streptococcus faecium* ATCC 8043, *Streptococcus pyogenes* 930) и грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* Juhl, KC-14, K-12 C600; *Enterobacter aerogenes* ATCC 130048; *Klebsiella pneumoniae* 8045, PCI-602; *Pseudomonas aeruginosa* EZ, 5070, K799/WT; *Acinetobacter* CMX 669, AC54).^{19, 27}

Такие свойства побудили исследователей к модификации 1,8-нафтиридиновой системы путем введения разнообразных заместителей с помощью стандартных синтетических приемов. Было проведено тестирование биологической активности образующихся соединений, причем большинство публикаций сосредоточено на проблемах анализа токсичности, синергизма действия этих веществ в различных смесях, выяснении различных тонкостей физиологического действия этих веществ и т.п. Обсуждение этих аспектов выходит за рамки данной работы, поэтому в ней приведена лишь библиография работ последних лет по фторзамещенным 1,8-нафтиридинам. Среди них в первую очередь следует отметить многочисленные статьи и патенты, посвященные антибактериальным препаратам энноксацин (**1d**)^{36–67} и тровафлоксацин (**1e**).^{68–187}

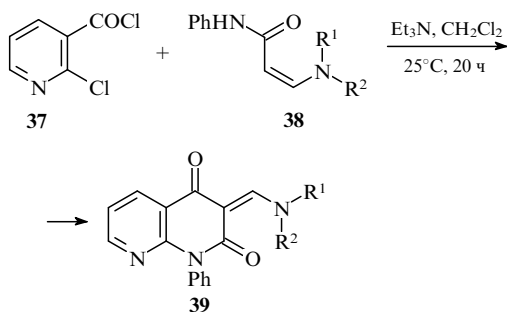
В литературе (особенно патентной) рассматриваются другие производные фторсодержащих 1,8-нафтиридинов. Так, опубликован обзор, посвященный синтезу, фармакологии, фармакокинетике и метаболизму 6-фторнафтиридинкарбоновых кислот¹⁸⁸ и ряд статей по их антибактериальной^{189–198} и антимикробной^{199, 200} активности. Эти же проблемы затрагиваются и в большом числе патентов последних лет.^{201–262}

Огромное количество публикаций посвящено и не содержащим фтор производным 1,8-нафтиридина. Лавинообразный рост интереса исследователей к этому классу гетероциклических соединений начался с 1962 г. после синтеза Лешером с соавт.^{263, 264} 7-метил-4-оксо-1-этил-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (**36**) (налидик-

совой кислоты, nalidixic acid) — сильного антибактериального вещества, изучение фармакологических свойств которого продолжается и в настоящее время.^{265–300}

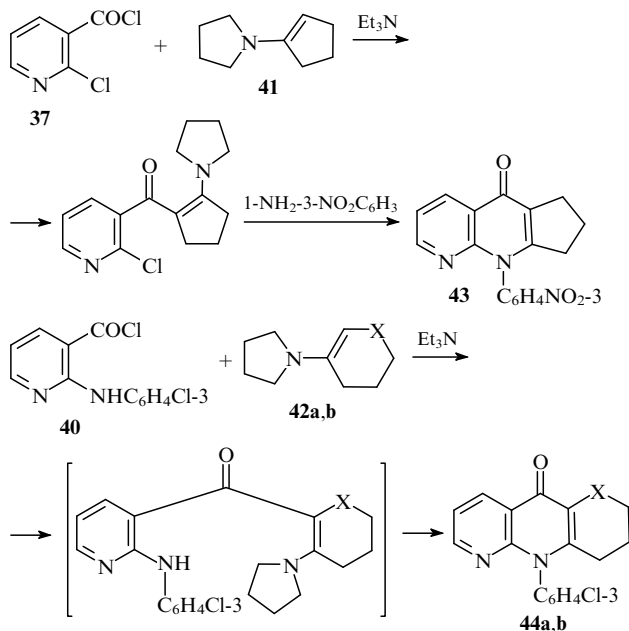


В синтезе различных производных 1,8-нафтиридина в качестве исходного соединения широко используется 2-хлорникотиноилхлорид (**37**). Так, его реакция с анилами замещенной 3-аминоакриловой кислоты **38** в присутствии триэтиламина приводит к аминометилиден-1,8-нафтиридин-2,4-дионам **39**.³⁰¹



$R^1 = \text{H, Me; } R^2 = \text{Me, Et, Bn, 2-метил-6-пиридил.}$

Взаимодействием 2-хлорникотиноилхлорида (**37**) или 2-(3-хлоранилино)никотиноилхлорида (**40**) с циклическими енаминами (**41**, **42a,b**) в присутствии триэтиламина получены 1,8-нафтиридоны **43**, **44a,b**, обладающие антиаллергическим, противовоспалительным, противоэпиземным и гипотензивным действием.^{302–306}

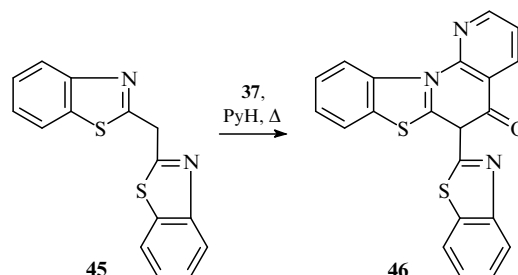


$X = \text{CH}_2 \text{ (a), NAc (b).}$

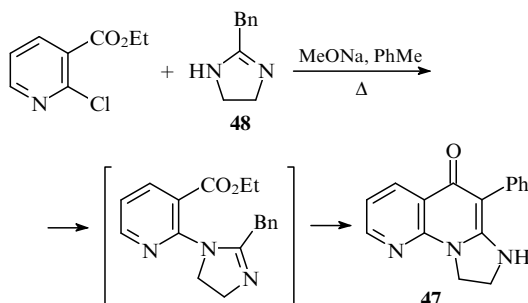
По данным спектроскопии ЯМР ^1H молекула **44a** хиральна. Нафтиридин **44a** существует в виде короткоживущих взаимопревращающихся атропоизомерных энантиомеров, которые образуют диастереомерные комплексы с шифт-регентом ((*R*)-(-)-1-(9-антрил)-2,2,2-трифторэтанолом). Энантиомеры были выделены в индивидуальном виде, опре-

делены константа рацемизации, равная 0.213 мин^{-1} при 37°C , и энергия активации $E_a = 21.6 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ (см.³⁰⁷).

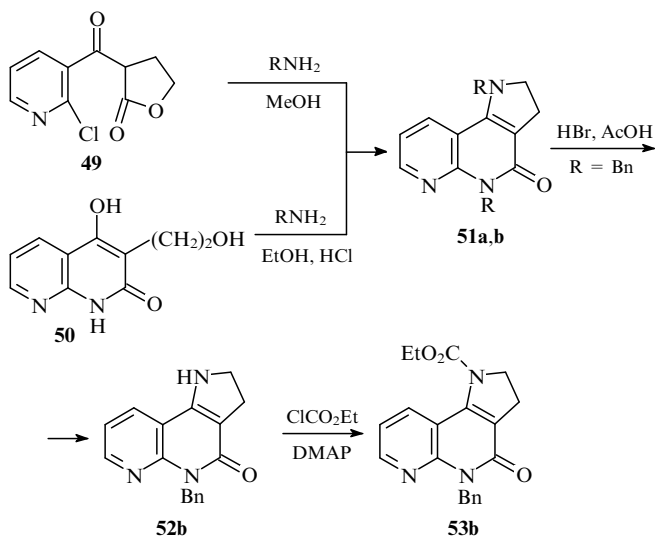
При взаимодействии 2-хлорникотиноилхлорида **37** с ди(бензотиазол-2-ил)метаном (**45**) получена конденсированная нафтиридиновая система **46**.³⁰⁸



Имидазо[1,2-*a*][1,8]нафтиридин **47** получен кипячением этилового эфира 2-хлорникотиновой кислоты с 2-бензил-4,5-дигидро-1*H*-имидазолом (**48**) в толуоле в присутствии метилата натрия.³⁰⁹



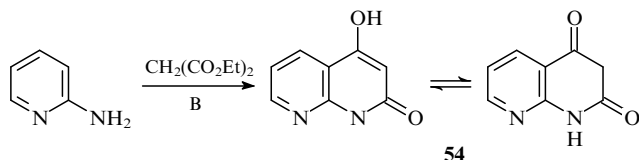
Реакция 2-(2-хлорникотиноил)бутиролактона (**49**) или 4-гидрокси-3-(2-гидроксиэтил)-1,8-нафтиридин-2-она (**50**) с аминами (анилином или бензиламином) в инертной атмосфере приводит к пирролидинонафтиридин-2-онам **51a,b**. Последующие превращения соединения **51b** дают пирролидинонафтиридоны **52b**, **53b**. Производные **51a,b**, **52b**, **53b** проявляют противовоспалительное и антигиперпролиферативное действие.^{310, 311}



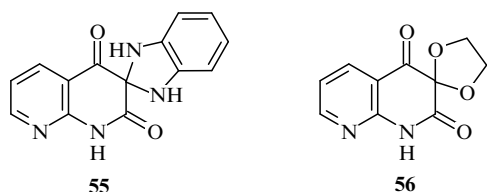
$R = \text{Ph (a), Bn (b); DMAP — 4-диметиламинопиридин.}$

В синтезе производных 1,8-нафтиридина в качестве исходных соединений довольно широко используют 2-аминопиридин и его производные.^{312–353} Так, реакция незаме-

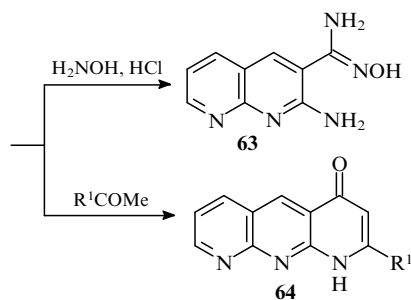
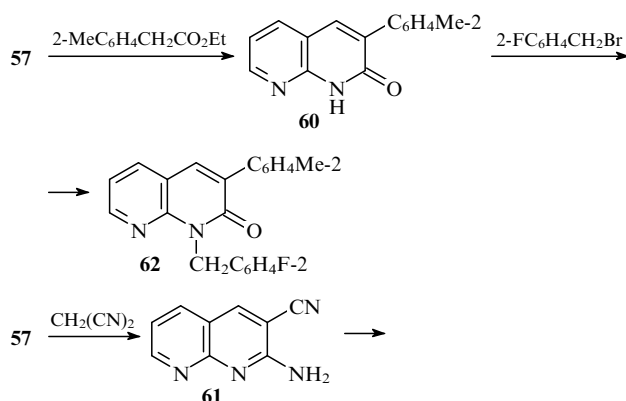
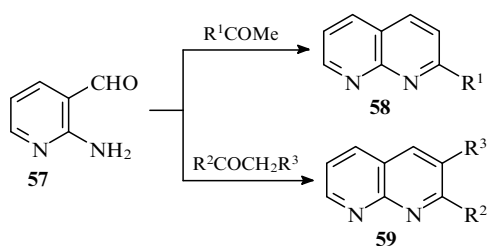
ценного 2-аминопиридина с диэтилмалонатом в присутствии основания дает нафтиридин-5(1H)-он **54**, существующий в виде двух таутомерных форм.^{312,313} При его галогенировании в различных условиях (SO_2Cl_2 , POCl_3 , Br_2 , I_2) получают как 3-моно-, так и 3,3-дигалогенпроизводные; последние при взаимодействии с *o*-фенилендиамином и этиленгликолем образуют спиросочлененные гетероциклы **55**, **56** соответственно.³¹²



B — основание.

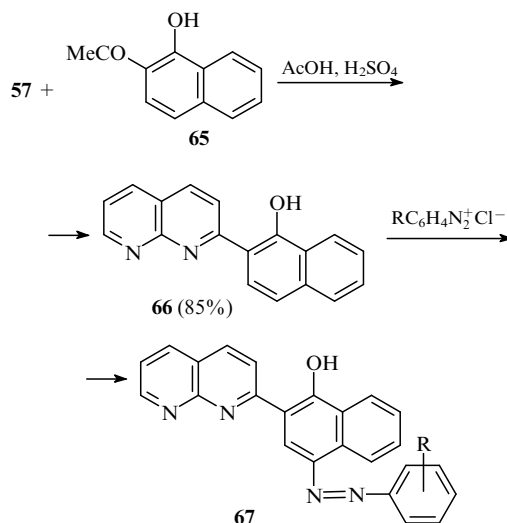


Значительно большим синтетическим потенциалом обладают замещенные 2-аминопиридины, в частности 2-амино-3-формилпиридин (**57**) и его производные.^{316–319, 322–324, 326, 327, 331–333, 335, 336, 339, 353–356} Так, конденсацией пиридина **57** в спирте в присутствии пиперидина в качестве основания с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, а также с альдегидами, ациклическими и циклическими кетонами и дикетонами синтезированы 1,8-нафтиридины **58–61**, на основе которых получены производные **62–64**.^{316, 318, 322–325, 349, 354} Нафтиридины **58** обладают антибактериальной и антигельминтной активностью, а также используются в синтезе фунгицидов.^{318, 323–325, 354} Соединения **59** являются полупродуктами при получении некоторых гипотензивных лекарственных средств.³²⁹ Нафтиридин **63** проявляет гербицидные свойства и используется для селективной борьбы с сорняками в посевах ячменя, пшеницы, кукурузы, сорго и риса,³⁴⁹ а производное 1,8-нафтиридин-2-она **62** применяется при лечении нарушения памяти, в частности при болезни Альцгеймера.³⁵¹



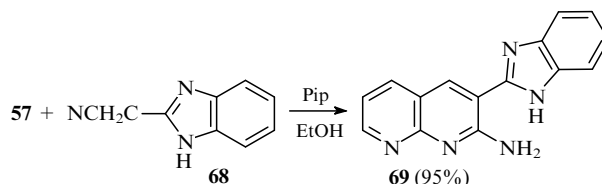
$\text{R}^1 = \text{Ph}$, 1-нафтил, 2-пиридил, 2-фурил, 2-тиенил, 2- $\text{HO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{CH}=\text{CHPh}$; $\text{R}^2 = \text{Me}$, Ph ; $\text{R}^3 = \text{Ph}$, COPh , CONHPh , MeCO .

Примеры применения 2-амино-3-формилпиридина (**57**) в синтезе замещенных 1,8-нафтиридинов и их конденсированных аналогов весьма многочисленны. Так, конденсация соединения **57** с 2-ацетил-1-нафтолом (**65**) в присутствии ледяной уксусной кислоты, содержащей каталитические количества конц. H_2SO_4 , приводит к 2-(1,8-нафтиридин-2-ил)-1-нафтолу (**66**).³²³ Обработка последнего солями арилдиазония дает 4-арилазо-2-(1,8-нафтиридин-2-ил)-1-нафтолы (**67**) (выходы 60–84%), обладающие заметной антибактериальной активностью.



$\text{R} = \text{H}$, 2-Me, 4-Me, 3-MeO, 4-MeO, 3-OH, 3- NO_2 , 3-Cl, 2- CO_2H , 3- CO_2H , 4- SO_3H , 4- SO_2NH_2 .

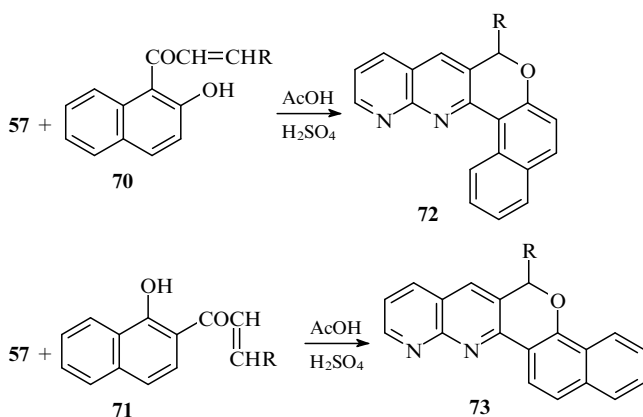
Взаимодействием 2-амино-3-формилпиридина (**57**) с 2-цианометилбензимидазолом (**68**) в этаноле в присутствии следовых количеств пиперидина синтезирован 2-амино-3-(2-бензимидазол-1-ил)-1,8-нафтиридин (**69**).³¹⁶



Pip — пиперидин.

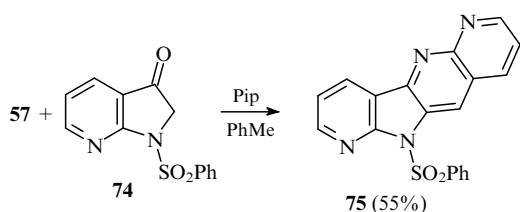
Реакция альдегида **57** с замещенными 2-гидрокси-1-нафтилстирилкетонами **70**³¹⁸ или с 1-гидрокси-2-нафтилстирилкетонами **71**³²⁷ в ледяной уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств конц. H_2SO_4 приводит к 8-арил-8*H*-нафто[1',2':5,6]пирано[4,3-*b*][1,8]нафтиридинам **72** или 6-арил-6*H*-нафто[2',1':5,6]пирано[4,3-*b*][1,8]нафтиридинам **73**

соответственно. Тестирование антибактериальной активности соединений **72** и **73** дало отрицательные результаты.

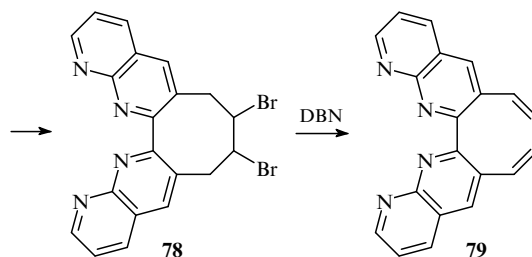
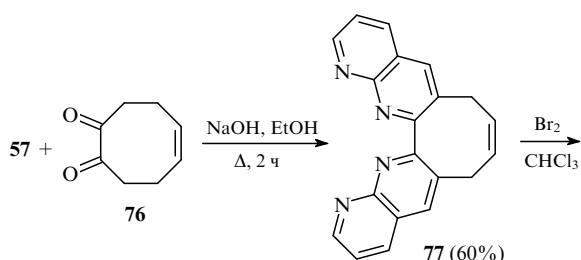


R = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 2-HOC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 1-нафтил, 2-фурил, 2-тиенил.

Обработка аминопиридинкарбальдегида **57** 7-азаиндолином **74** в толуоле в присутствии пиперидина приводит к пиридо[3',2':4,5]пирроло[3,2-b][1,8]нафтиридину (**75**).³³⁴

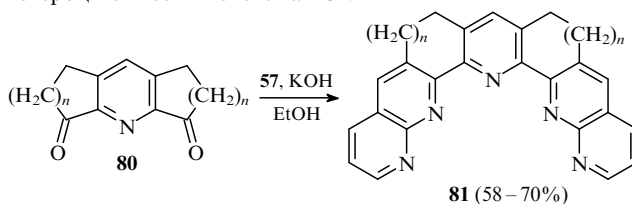


Этот же аминокальдегид **57** успешно использован в синтезе полианнелированных 1,8-нафтиридинов. Так, реакцией соединения **57** с циклоокт-5-ен-1,2-дионом (**76**) в этаноле в присутствии NaOH синтезирован 7,10-дигидроциклоокта[2,1-b:3,4-b']ди[1,8]нафтиридин (**77**). В результате его взаимодействия с бромом в хлороформе и последующего дебромирования аддукта **78** 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-еном (ДБН) в толуоле или ДМСО образуется циклоокта[2,1-b:3,4-b']ди[1,8]нафтиридин (**79**) — новая перспективная лигандная система.^{322, 333} Авторами также изучено комплексообразование лиганда **79** с ионами Cu(II).



DBN — 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен.

Конденсация по Фридлендеру аминокальдегида **57** с циклическими дикетонами **80** (безводный этанол, KOH, кипячение в атмосфере N₂, 4 ч) приводит к гептааннелированным гетероциклическим системам **81**.³³⁵



При проведении этой конденсации с дионом **82** в этаноле в присутствии в качестве основания пиперидина образуется смесь полианнелированных биснафтиридинов **83–85** с общим выходом 82% (схема 1).³³⁶

В аналогичных условиях α-аминопиридинальдегиды **86** реагируют с активированными и неактивированными кетонами по схеме каскадной гетероциклизации, образуя с приемлемыми выходами различные производные 1,8-нафтиридина.

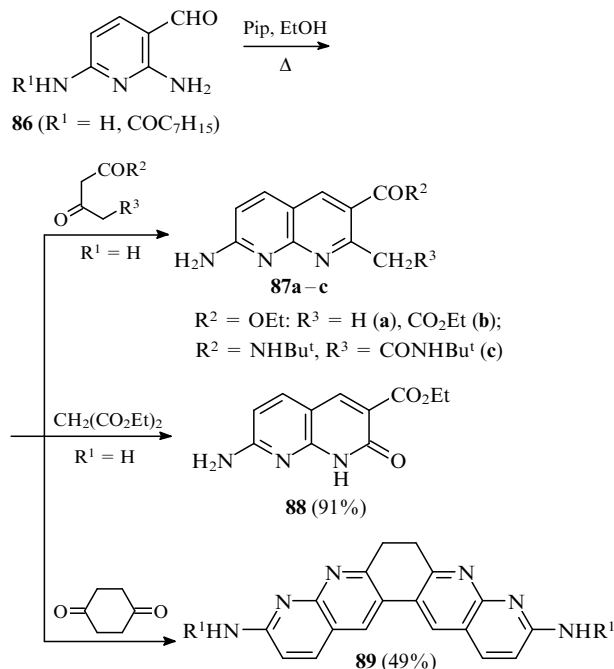
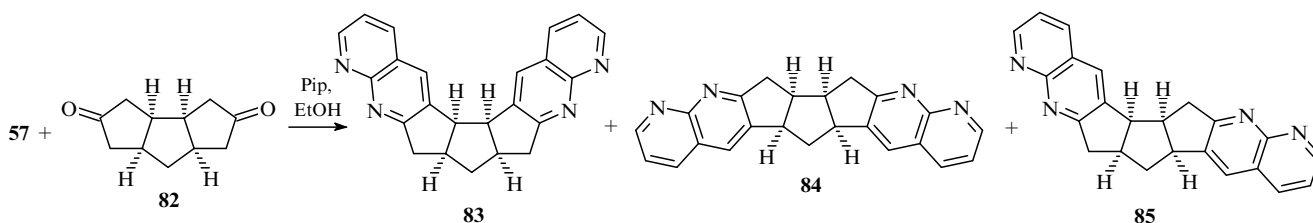
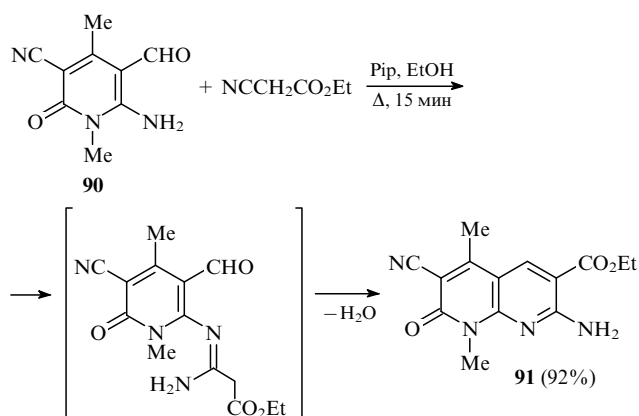


Схема 1

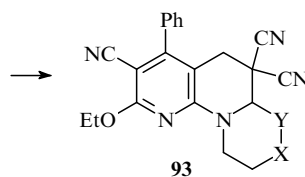
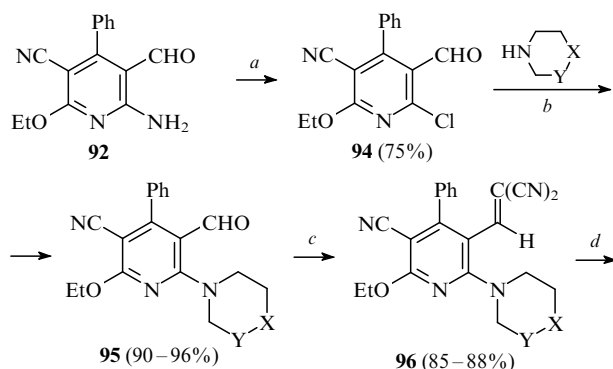


Так, обработка соединений **86** этилацетоацетатом и пиперидином в кипящем этаноле приводит к аминафтаридины **87a** с выходом 80%. С диэтил-3-оксоглутаратом и *N,N'*-дипрет-бутил-3-оксоглутарамидом в тех же условиях образуются нафтиридины **87b,c** с выходами 35% и 40% соответственно. Конденсация альдегида **86** с диэтилмалонатом дает нафтиридин **88**, а с 1,4-гександионом — бис-(аминафтаридины) **89**.³³¹

Использование в этой реакции в качестве исходных субстратов замещенных 2-амино-3-формилпиридинов является перспективным путем синтеза труднодоступных полифункциональных 1,8-нафтиридинов. Так, при кипячении в EtOH 6-амино-1,4-диметил-2-оксо-5-формил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (**90**) и этилцианоацетата в присутствии пиперидина получен соответствующий 1,8-нафтиридин-2-он (**91**).³⁵³



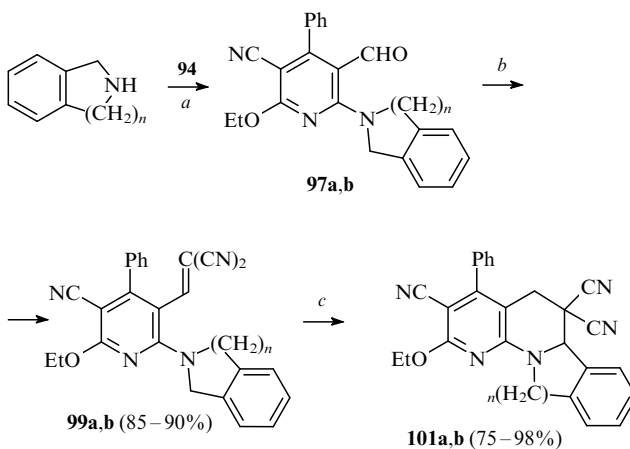
Еще одним примером такого подхода является использование 2-аминоальдегида **92** в синтезе новых полифункциональных гетероциклических систем **93**, содержащих 1,8-нафтиридиновый фрагмент.³³⁹ Дезаминированием амина **92** (*трет*-бутилнирит, безводный CuCl_2 , абсолютный MeCN) получен 3-формил-2-хлорпиридин **94**, обработка которого вторичным амином и триэтиламин в ТГФ дает 2-диалкиламино-3-формилпиридины **95**. Конденсация соединений **95** по Кнёвенагелю с малонитрилом в толуоле (с использованием в качестве катализаторов бутиламина и ацетата аммония) приводит к производным 2-диалкиламино-3-(2,2-дициановинил)пиридина **96** с высокими выходами. В результате термолитиз последних при кипячении в полярном растворителе (бутанол, пентанол) или при нагревании в ДМФА или ДМСО (140°C) образуются гетероциклические соединения **93** (выходы от 10% до 100%).



$R = \text{Pr}^n, \text{Bu}^n; X = \text{CH}_2, (\text{CH}_2)_2, \text{O}, \text{S}; Y = \text{CH}_2, \text{S}.$

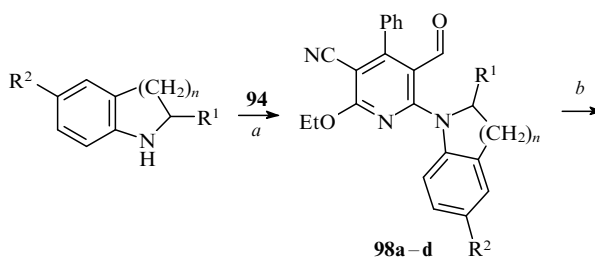
a) Bu^nONO , CuCl_2 , MeCN , Δ , 15 мин; b) Et_3N , THF, Δ ; c) 1) $\text{CH}_2(\text{CN})_2$, Bu^nNH_2 ; 2) NH_4OAc , PhMe , Δ ; d) RCH_2OH , Δ , 0.5 ч – 7 сут.

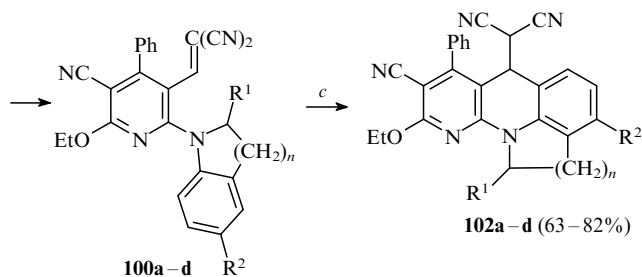
Замещенный хлорпиридин **94** использован как исходное соединение в синтезе других производных нафтиридиновых систем: изоиндоло[2,1-*a*]-, изохино[2,1-*a*]-, индоло[1,8,7-*a,b*]- и хино[1,9,8-*a,b*][1,8]нафтиридинов.³⁴⁰ Взаимодействием соединения **94** с гетероциклическими аминами в присутствии триэтиламина в ТГФ или ДМФА получены соответствующие производные 2-диалкиламино-3-формилпиридина **97a,b** или 2-алкилариламино-3-формилпиридина **98a-d** с выходами 50–95%. Конденсация по Кнёвенагелю карбонильных групп соединений **97a,b** или **98a-d** с малонитрилом при кипячении в дихлорметане (2 ч) в присутствии бутиламина и ацетата аммония приводит к производным 2-диалкиламино- (99a,b) или 2-алкилариламино-3-(2,2-дициановинил)пиридина (**100a-d**, выходы продуктов **100a** и **100c** составляют 91–95%) соответственно. При нагревании 2-диалкиламинопроизводных **99a,b** в полярных растворителях образуются тетрациклические соединения **101a,b**, а из 2-алкилариламинопроизводных **100a-d** — тетрациклические системы **102a-d**.



$n = 1$ (a), 2 (b);

a) Et_3N , THF или DMF, Δ ; b) $\text{CH}_2(\text{CN})_2$, Bu^nNH_2 , NH_4OAc ; c) DMSO, 140°C, 0.2–12 ч.





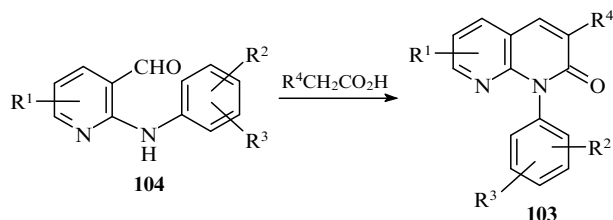
$n = 1$: $R^1 = R^2 = H$ (**a**); $R^1 = Me$, $R^2 = H$ (**b**);

$n = 2$: $R^1 = R^2 = H$ (**c**); $R^1 = Me$, $R^2 = F$ (**d**);

a) Et_3N , THF или DMF, Δ ; b) $CH_2(CN)_2$, Bu^iNH_2 , NH_4OAc ;

c) MeOH, Δ , 2 ч.

Обладающие противоопухолевым действием *N*-арил-1,8-нафтиридины **103** синтезированы конденсациями по Штоббе, Кляйзену или Кнёвенагелю замещенных ариламинопиридинкарбальдегидов **104** с замещенными карбоновыми кислотами и их производными (эфирами, ангидридами, натриевыми солями).^{343–347}

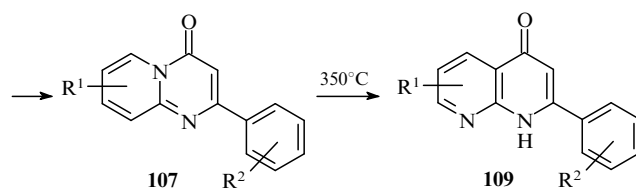
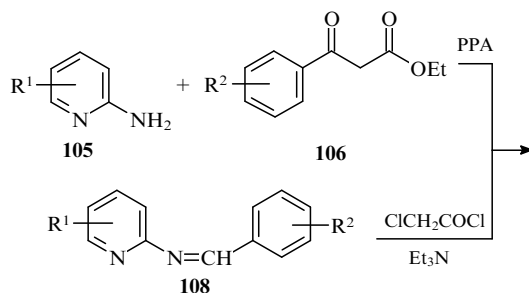


$R^1 = H$, Alk, cyclo-Alk, Hal, MeO, CF_3 , NO_2 ; R^2 , $R^3 = H$, Alk,

Hal, CF_3 , NO_2 , MeO, MeS, $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nCONH_2$;

$R^4 = H$, Alk, Alkenyl, NH_2 , CO_2H , $HO_2C(CH_2)_n$, Ar, Het; $n = 0–5$.

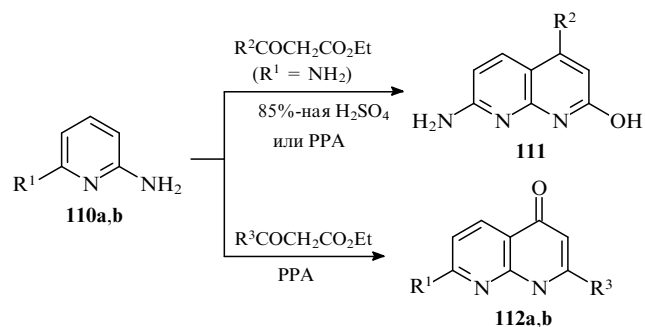
С целью поиска потенциальных препаратов для лечения онкологических заболеваний были разработаны методы синтеза замещенных 2-арил-1,8-нафтиридин-4(1*H*)-онов с использованием в качестве исходных соединений замещенных 2-аминопиридинов **105** и этиловых эфиров бензоилуксусных кислот **106**.^{314, 315} Их конденсация в присутствии полифосфорной кислоты (ПФК) приводит к соответствующим пиридопиримидинонам **107**. Соединения **107** получены также циклизацией оснований Шиффа **108** с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина. Последующая термическая перегруппировка пиридопиримидинонов **107** при $350^\circ C$ приводит к 2-фенил-1,8-нафтиридин-4(1*H*)-онам **109**. Аналогичный подход использован и при получении соответствующих 2-нафтилзамещенных 1,8-нафтиридинов.³⁵²



$R^1 = H$, Me, Cl, Br; $R^2 = H$, Me, F, Cl;

PPA — полифосфорная кислота.

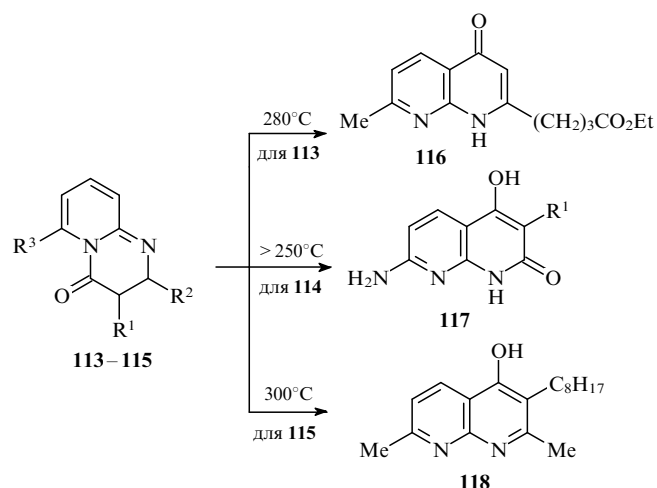
Одним из перспективных методов синтеза 1,8-нафтиридинов является конденсация 2-аминопиридинов **110a,b** с β -кетоефирами или эфирами дикарбоновых кислот. Реакцию проводят при повышенных температурах в полифосфорной кислоте или даутерме.^{357–367} Таким способом синтезированы, например, 7-амино-2-гидрокси-1,8-нафтиридины **111**³⁵⁷ и нафтиridoны **112**.^{359, 367}



$R^1 = Me$ (**a**), NH_2 (**b**); $R^2 = Me$, Pr, CF_3 , $ClCH_2$, Ph;

$R^3 = Me$, Ph.

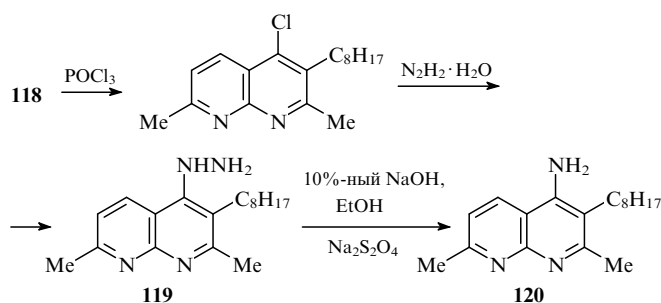
В ряде случаев при аналогичных конденсациях выделяют первоначально образующиеся пиридо[1,2-*a*]пиримидины, например соединения **113–115**, термическая изомеризация которых дает оксо- (**116**) или гидроксипроизводные (**117**, **118**) 1,8-нафтиридинов. Соединения **116–118** подвергали дальнейшим превращениям. Так, к нафтиридинам **116**, **117** «достраивали» еще один конденсированный цикл, а при последовательной реакции нафтиридина **118** с $POCl_3$ и $N_2H_4 \cdot H_2O$ получили гидразин **119**, который превращали в амин **120**.³⁶⁵



$R^1 = H$, $R^2 = (CH_2)_3CO_2Et$, $R^3 = Me$ (**113**);

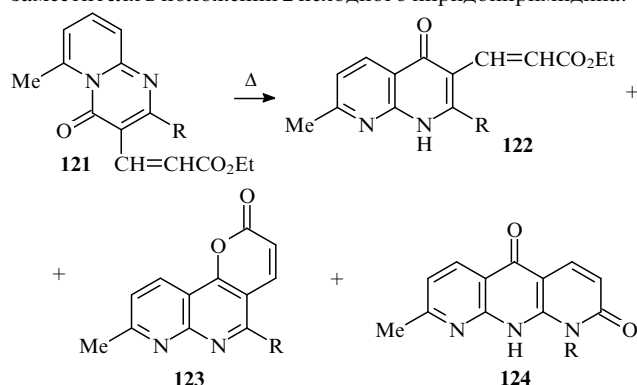
$R^1 = H$, Alk, Ph; $R^2 = OH$, $R^3 = NH_2$ (**114**);

$R^1 = n-C_8H_{17}$, $R^2 = Me$, $R^3 = Me$ (**115**).



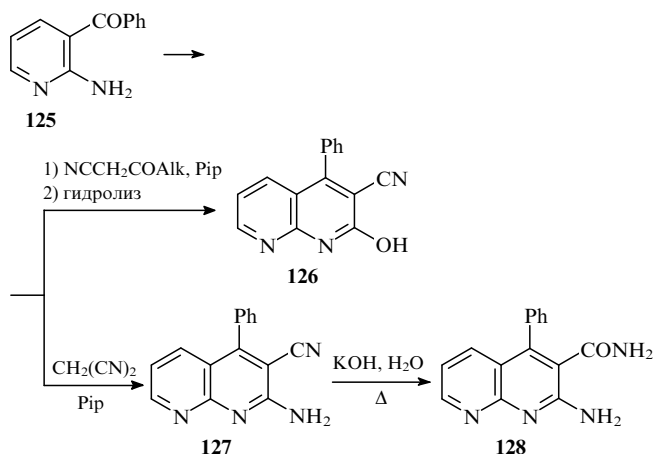
Нафтиридин **111** ($\text{R}^2 = \text{ClCH}_2$) запатентован как средство для снижения фитотоксического действия гербицидов из класса циклогексенонов или феноксиуксусных кислот,³⁶² а нафтиридон **112** ($\text{R}^3 = \text{Me}$) использован как полупродукт в синтезе соединений, обладающих антималярийной активностью против *Plasmodium vinckei vinckei*.³⁶¹ Соединения **119**, **120** в дозе $0.1 - 5 \text{ кг} \cdot \text{га}^{-1}$ обладают фунгицидной активностью против фитопатогенных грибов (особенно *Phycomyceten*) и эффективны против *Phytophthora infestans* на томатах и картофеле, а также против *Pseudoperonospora cubensis* на огурцах.³⁶³

В качестве исходных веществ в синтезе производных 1,8-нафтиридинов могут быть использованы и другие замещенные пиридопиримидины. Так, термоллиз (4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-ил)акрилатов **121** приводит к 2-замещенным (1,8-нафтиридин-3-ил)акрилатам **122**, пиранонафтиридинам **123** или антиридины **124** в зависимости от природы заместителя в положении 2 исходного пиридопиримидина.³⁶⁵

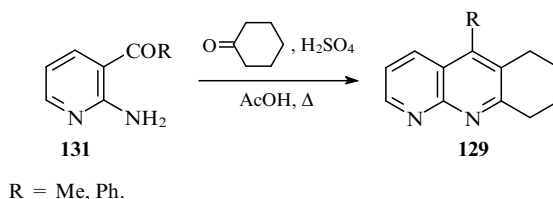


$\text{R} = \text{NHBU}, \text{Ph}, \text{Pip}$.

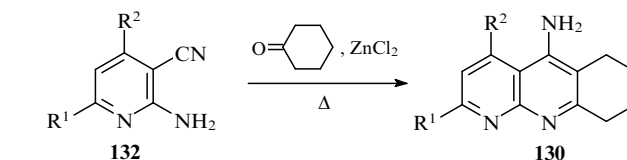
В синтезе замещенных 1,8-нафтиридинов успешно использованы и другие 2-аминопиридины. Так, конденсация 2-амино-3-бензоилпиридина (**125**) с производными малоновой кислоты в присутствии пиперидина и последующий гидролиз реакционной смеси приводит к 4-фенил-1,8-нафтиридинам **126**, **127**. Дальнейший гидролиз нитрила **127** дает амид **128**. Соединения **126**, **128** обладают диуретическим действием.³³⁰



6,7,8,9-Тетрагидробензонафтиридины **129**, **130** получены конденсацией 2-амино-3-ацилпиридинов **131**³⁶⁶ или 2-амино-3-цианопиридинов **132**³⁶⁷ с циклогексаном.

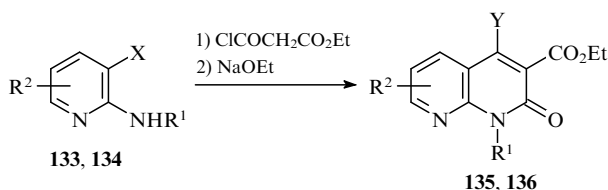


$\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}$.



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$.

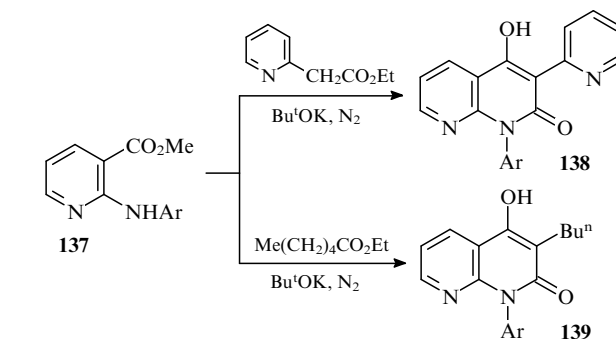
Для получения 1,8-нафтиридинов применяют также реакции замещенных 2-алкиламиноникотиновых кислот с производными малоновой кислоты. Так, циклоконденсация нитрилов **133** или эфиров **134** с $\text{ClCOCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ в безводном эфире при 20°C и затем с EtONa в этаноле приводит к замещенным 2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновым кислотам **135** и **136** соответственно. Соединения **135** образуются также при взаимодействии нитрилов **133** со смесью двух эквивалентов $(\text{EtO}_2\text{C})_2\text{CH}_2$ и Na в безводном этаноле. Нафтиридинкарбоновые кислоты **135**, **136** использованы в синтезе веществ, ингибирующих желудочную секрецию.³⁶⁸



$\text{X} = \text{CN}$ (**133**), CO_2Me (**134**); $\text{Y} = \text{NH}_2$ (**135**), OH (**136**);

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{Alk}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}$.

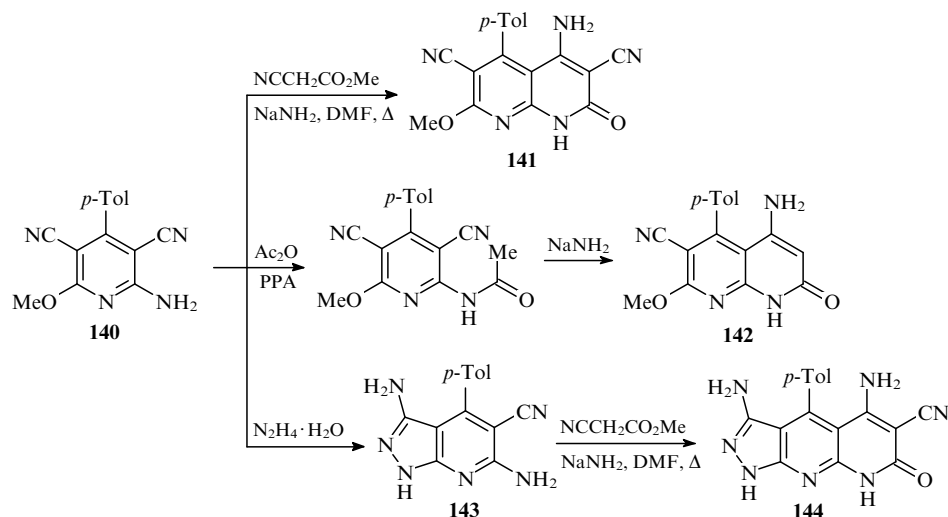
Разработаны способы получения различных производных 1,8-нафтиридин-2-она, основанные на конденсации метиловых эфиров 2-ариламиноникотиновых кислот **137** и карбонильных соединений с активированной метиленовой группой. Таким способом синтезированы, например, нафтиридоны **138**, **139**, обладающие антиаллергическим, противовоспалительным и противоязвенным действием.³⁶⁹⁻³⁸⁵



$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-Me-3-ClC}_6\text{H}_3, 3\text{-MeSC}_6\text{H}_4$.

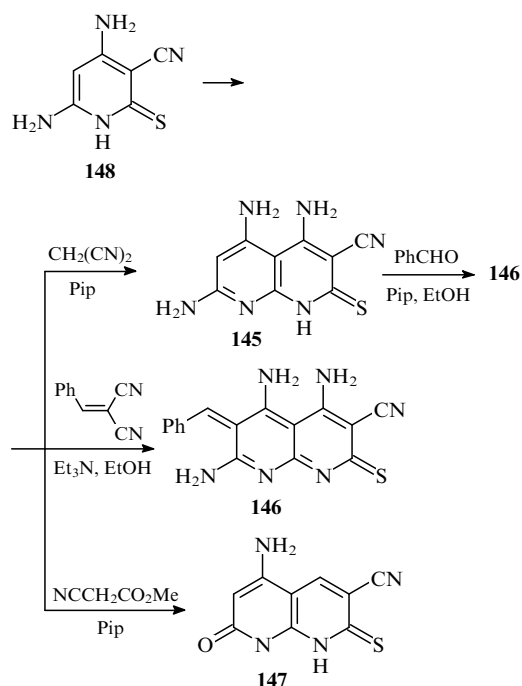
2-Амино-6-метокси-4-(*n*-толил)-3,5-дицианопиридин (**140**) использован в синтезе 4-амино-1,8-нафтиридин-2(1*H*)-онов **141**, **142**. Так, конденсация соединения **140** с метиловым эфиром циануксусной кислоты в присутствии амида натрия или с уксусным ангидридом в полифосфорной кислоте дает нафтиридоны **141**, **142**. Соединение **143**, полученное обработ-

Схема 2

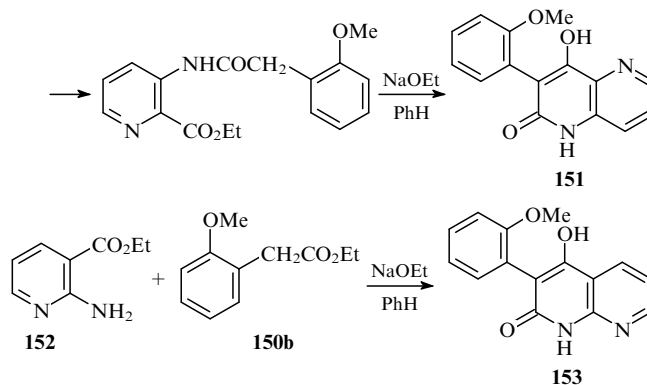
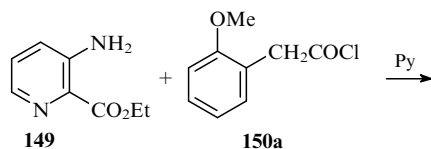


кой аминонитрила **140** гидразингидратом, конденсируется с эфиром циануксусной кислоты с образованием нафтиридона **144** (схема 2).³⁸⁵

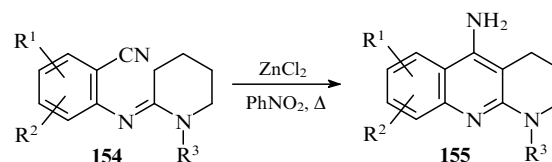
Исходным веществом для синтеза аминопроизводных 1,8-нафтиридин-2(1*H*)-тионов **145**–**147** послужил 4,6-диаминопиридин-2(1*H*)-тион **148**,^{386, 387} реакции которого с производными малоновой кислоты происходят в ДМФА в присутствии пиперидина или в этаноле в присутствии триэтиламина.



Этиловый эфир 3-аминопиридин-2-карбоновой кислоты (**149**) реагирует с хлорангидридом 2-метоксифенилуксусной кислоты (**150a**), образуя 1,5-нафтиридин (**151**). В аналогичной реакции эфира 2-аминопиридин-3-карбоновой кислоты (**152**) с этил-(2-метоксифенил)ацетатом (**150b**) был получен изомерный 1,8-нафтиридин (**153**).³⁸⁸



Циклизацией замещенных 2-(2-цианофенилимино)пиперидинов **154** при кипячении в нитробензоле в присутствии ZnCl_2 синтезированы 5-аминобензонафтиридины **155**, заявленные в качестве препаратов для лечения потери памяти, болезни Альцгеймера и старческого слабоумия.³⁸⁹

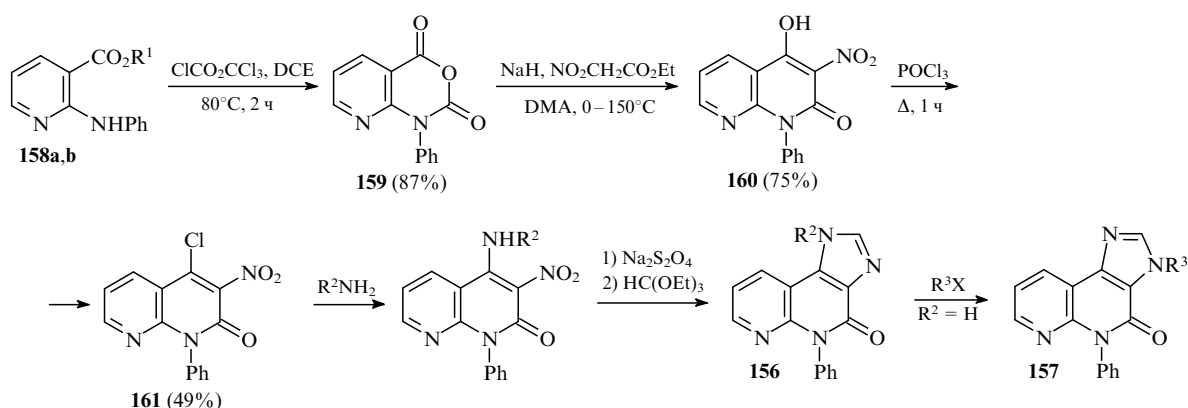


$\text{R}^1 = \text{H}, 6\text{-F}, 6\text{-Cl}, 7\text{-NO}_2$; $\text{R}^2 = \text{H}, 8\text{-Cl}$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{Ac}, \text{COPh}$.

Разработан удобный региоселективный способ синтеза новых гетероциклов — 5-фенил-1*H*- (**156**) и 5-фенил-3*H*-имидазо[4,5-*c*][1,8]нафтиридин-4(5*H*)-онов (**157**) — исходя из 2-фениламиноникотиновой кислоты (**158a**) или ее метилового эфира (**158b**).^{390–394} Так, обработка эфира **158b** трихлорметилхлорформатом в 1,2-дихлорэтане при 80°C дает *N*-фенил-3-азаизатовый ангидрид (**159**), который при действии гидрида натрия и этилнитроацетата в *N,N*-диметилацетамиде образует 4-гидрокси-3-нитро-1-фенил-1,8-нафтиридин-2(1*H*)-он (**160**). Хлорирование нафтиридона **160** оксихлоридом фосфора приводит к хлориду **161**, который последовательным аминированием, восстановлением и циклизацией превращен в искомые нафтиридины. Имидазо-нафтиридоны **156**, **157** — новые нестероидные противовоспалительные препараты с активностью, подобной активности глюкокортикоидов (схема 3).

Авторами работ^{368, 395–398} предложен новый эффективный подход к синтезу 3-замещенных 1,8-нафтиридин-2,4-дионов, представляющих значительный фармакологический

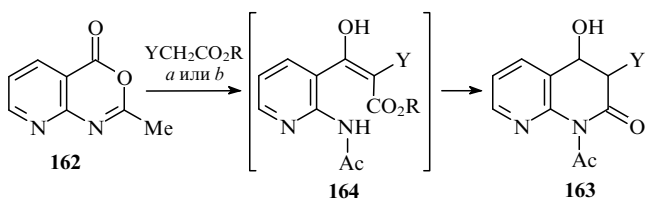
Схема 3



$R^1 = \text{H (a), Me (b)}$; $R^2 = \text{H, Et, Pr}^i, \text{Bn}$; $R^3 = \text{Me, Et, Pr}^n, \text{Pr}^i, \text{Bu}^n, \text{Bu}^t, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{Bn}, \text{CH(Me)C}_6\text{H}_5$;

$X = \text{I, Cl, Br}$; DCE — 1,2-дихлорэтан; DMA — *N,N*-диметилацетамид.

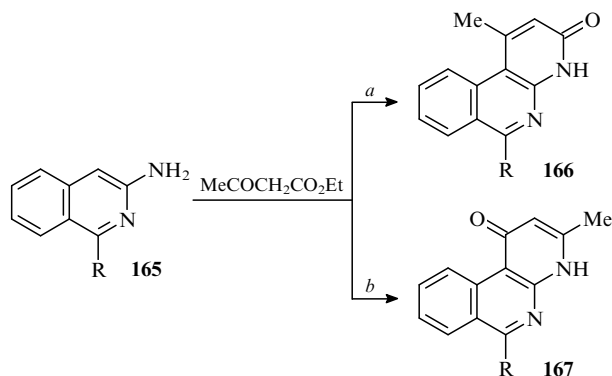
интерес. Так, взаимодействие 2-метил-4*H*-пиридо[2,3-*d*]-[3,1]оксазин-4-она (**162**) с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, в присутствии *tert*-бутилата калия в *tert*-бутиловом спирте или гидрида натрия в абсолютном бензоле приводит к 3-замещенным 1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2,4-дионом **163** с выходами до 87%.³⁹⁹ Очевидно, реакция протекает через интермедиаты **164**.



$Y = \text{EWG, R = Alk}$;

a) $\text{Bu}^t\text{OK, Bu}^t\text{OH, } 20^\circ\text{C}$; *b*) $\text{NaN, PhH, } 20^\circ\text{C}$;

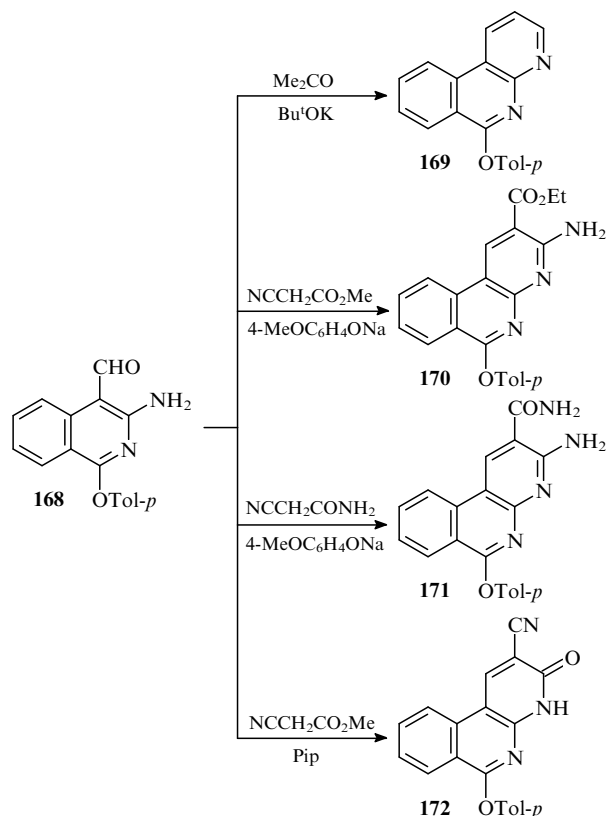
В качестве исходных соединений для получения бензоаннелированных 1,8-нафтиридинов могут быть использованы амины изохинолинового ряда. Так, показано, что в зависимости от условий реакция 3-аминоизохинолинов **165** с ацетоуксусным эфиром протекает с образованием 4-метилбензо[*c*][1,8]нафтиридин-2(1*H*)-онов **166** или их изомеров **167**.^{400–402}



$R = \text{MeO, 4-MeC}_6\text{H}_4\text{O}$;

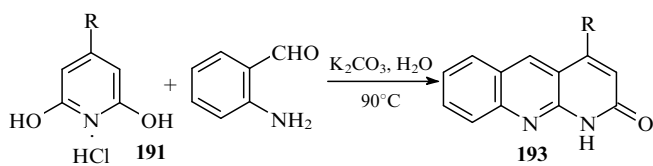
a) $\text{AcOH, } 150^\circ\text{C}$; *b*) $\text{CaSO}_4, \text{AcOH, EtOH}$.

Циклоконденсация 1-(*n*-толилокси)-3-аминоизохинолин-4-карбальдегида **168** с ацетоном или производными циануксусной кислоты в присутствии оснований приводит к замещенным бензо[*c*][1,8]нафтиридинам **169–172**.⁴⁰³

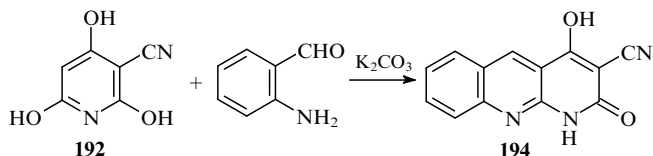


Взаимодействие этилового эфира 2-амино-5,6-дигидро-4*H*-циклопента[*c*]никотиновой кислоты (**173a**, $n = 1$) с диэтилацеталем *N,N*-диметилацетамида приводит к производному 1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридина **174a**. Реакция с диэтилацеталью метилбутиро-, -валеро- и -капролактама дает тетрациклические соединения **175a**. Подобные реакции с образованием нафтиридона **174b** ($n = 2$) и тетрациклов **175b** были осуществлены и в случае циклогексанового аналога соединения **173**.⁴⁰⁴

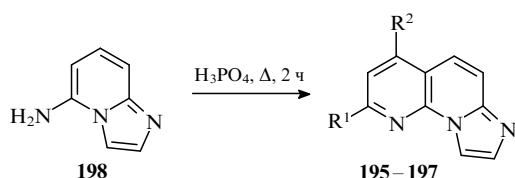
В синтезе аннелированных 1,8-нафтиридинов в качестве исходных веществ были использованы гидроксипроизводные пиридинового ряда. Так, конденсацией по Фридлиндеру гидроксипиридинов **191**, **192** с 2-аминобензальдегидом получены бензо[*b*][1,8]нафтиридины **193**, **194**.⁴¹¹



R = H, Me.



Имидазо[1,2-*a*]нафтиридины **195–197** синтезированы в результате реакций 5-аминоимидазо[1,2-*a*]пиридина (**198**) с 1,1,3,3-тетраметоксипропаном, диметилацеталем, ацетоксусного альдегида или ацетилацетоном в условиях реакции Комба (кипячение с H₃PO₄, 2 ч).⁴¹²

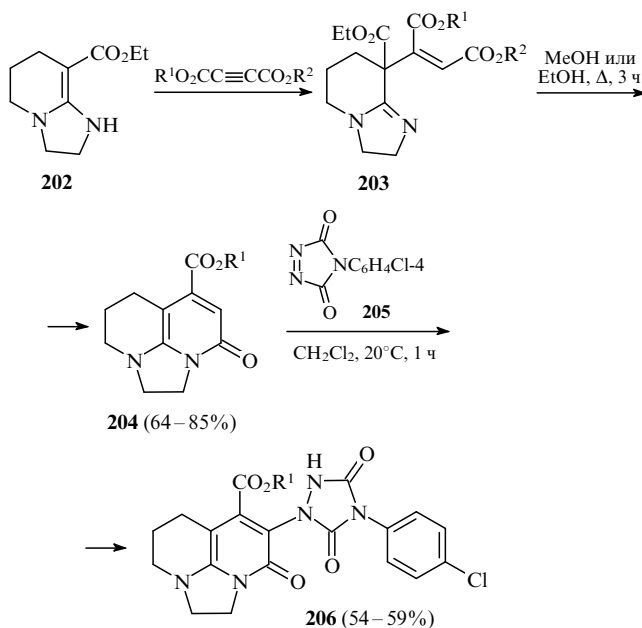


Реагент	Соединение	R ¹	R ²
(MeO) ₂ CHCH ₂ CH(OMe) ₂	195	H	H
MeCOCH ₂ CH(OMe) ₂	196	Me	H
MeCOCH ₂ COMe	197	Me	Me

Синтез триазолонафтиридинов **199**, **200** осуществлен конденсацией основания Шиффа 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиридинового ряда **201** с малонитрилом или его бензильден-овым производным в присутствии органических оснований (схема 5).⁴¹³

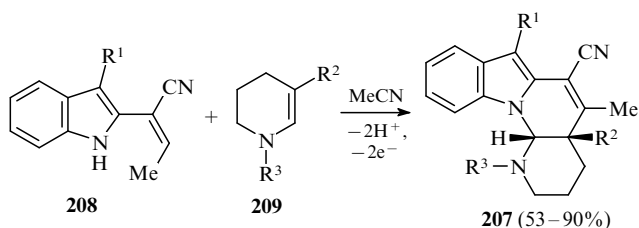
Енаминовый фрагмент гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-8-карбоновой кислоты **202** реагирует с тройной связью ацетилендикарбоксилатов, при этом образуются соединения **203** с количественными выходами. Их циклизация (20°C,

2 сут, затем кипячение в MeOH или EtOH, 3 ч) приводит к частично гидрированным имидазонафтиридинам **204**, которые реагируют с дионом (**205**) с образованием 6-(1,2,4-триазолидин-1-ил)имидазо[1,2,3-*ij*][1,8]нафтиридинов (**206**) (см.⁴¹⁴).



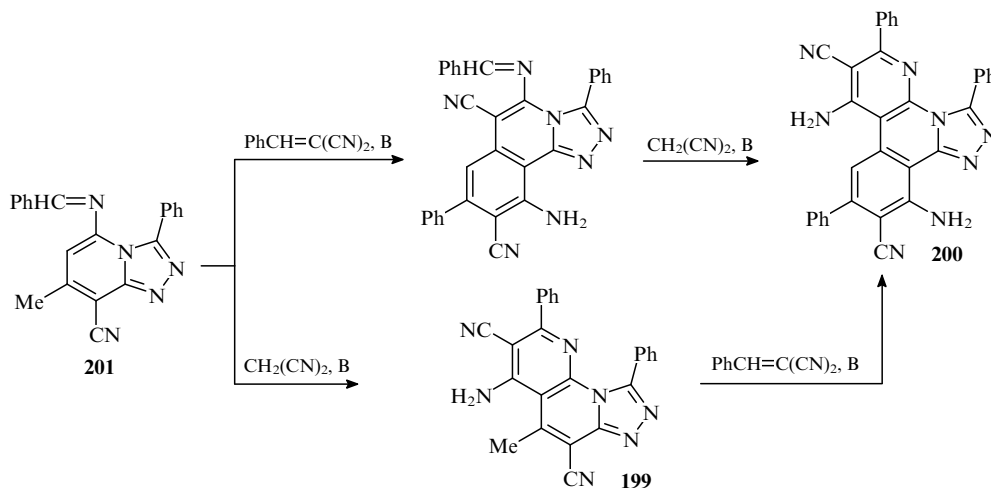
R¹, R² = Me, Et.

Гексагидроиндоло[1,2-*a*]-1,8-нафтиридины **207** с *цис*-конденсированными кольцами были синтезированы с высокой стереоселективностью электрохимической реакцией [4 + 2]-циклоприсоединения 2-винилиндов **208** и β-замещенных енаминов тетрагидропиридинового ряда **209** в ацетонитриле.⁴¹⁵



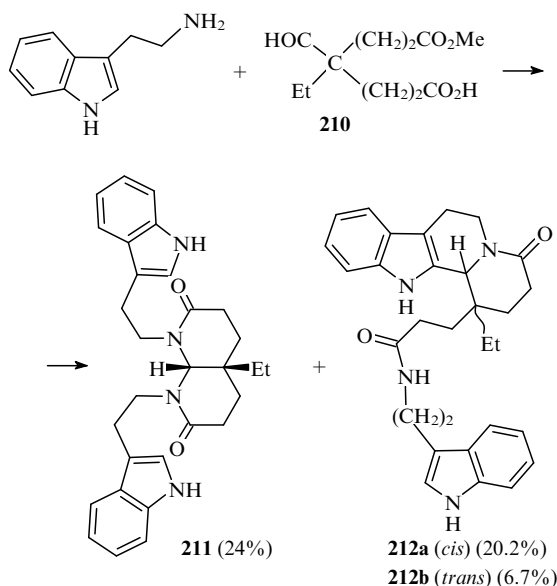
R¹ = Me, (CH₂)₂OEt; R² = CN, CO₂Me; R³ = H, Me.

Схема 5

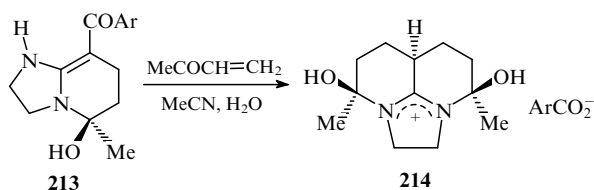


B — основание.

Взаимодействием триптамина с альдегидом **210** в условиях реакции Пикте–Шпенглера получено бисиндольное производное декагидронафтиридин-2,7-диона **211**, наряду с двумя изомерными триптамидами: **212a** (*cis*-1-Et) и **212b** (*trans*-1-Et).⁴¹⁶

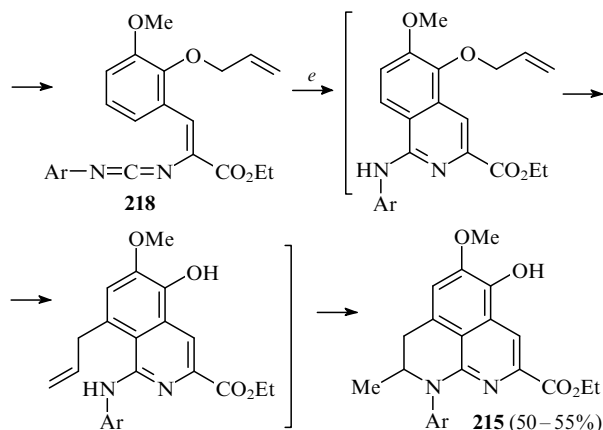
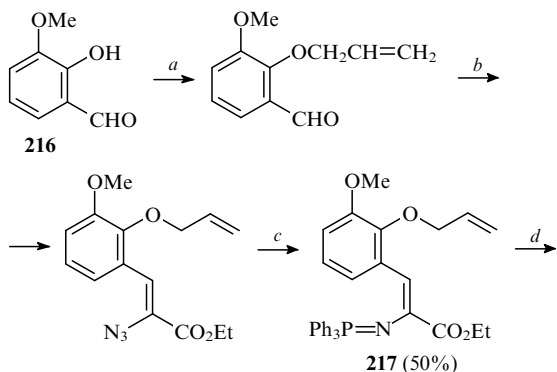


Реакция производного имидазо[1,2-*a*]пиридина **213** с двукратным избытком винилметилкетона в ацетонитриле протекает высокостереоспецифично с образованием исключительно *цис*-дигидроксиимидазо[1,2,3-*ij*][1,8]нафтиридина **214**.⁴¹⁷



Ar = Ph, 2-фурил, 2-тиенил.

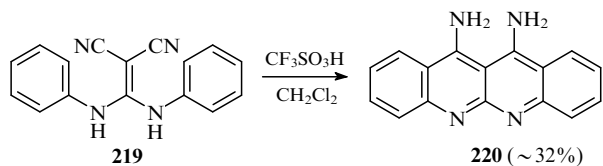
Разработан одностадийный способ получения ранее неизвестного дигидро-1*H*-1,9-диазафеналена **215**, также содержащего 1,8-нафтиридиновый фрагмент.⁴¹⁸ Схема синтеза включает О-аллилирование, конденсацию продукта реакции с этилазидоацетатом и реакцию Штаудингера с трифенилфосфином. Таким способом из коммерчески доступного 2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (**216**) получен иминофосфоран **217**, который при взаимодействии с ароматическими изоцианатами дает карбодиимиды **218**, трансформирующиеся при термоллизе в диазафеналены **215**.



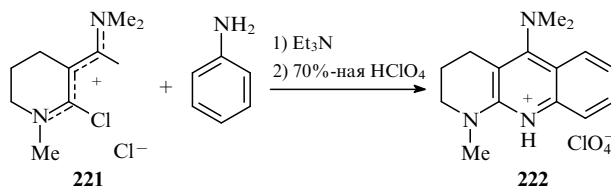
Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄;

a) BrCH₂CH=CH₂, K₂CO₃, Me₂CO, Δ; b) N₃CH₂CO₂Et, NaOEt, EtOH, –15°C; c) PPh₃, Et₂O, 20°C; d) ArNCO, PhMe, 20°C, 1 ч; e) запаянная трубка, PhMe, 150–160°C, 12 ч.

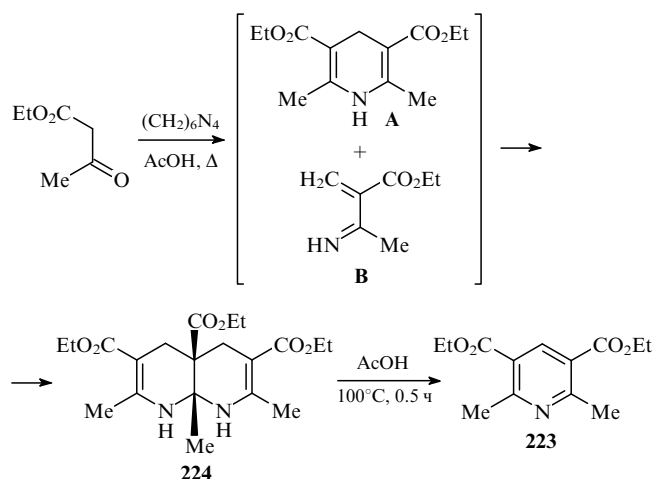
Одним из примеров получения аннелированных 1,8-нафтиридинов может служить циклизация 1,1-бисанилино-2,2-дицианоэтилена (**219**) при действии трифторметансульфокислоты в хлористом метиле, которая приводит к 11,12-диаминодибензо[*b,g*][1,8]нафтирину (**220**).⁴¹⁹



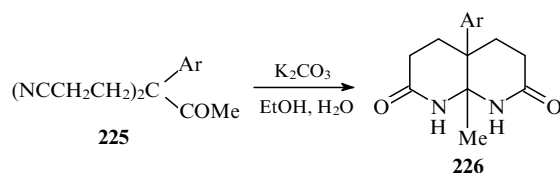
Конденсация иминиевой соли **221** с анилином в присутствии триэтиламина происходит региоселективно. Последующая замена аниона действием 70%-ной HClO₄ приводит к линейно аннелированному циклоаддукту **222**.⁴²⁰



В работе⁴²¹ приведен синтез диэтилового эфира 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**223**) по методу Ганча из ацетоуксусного эфира и гексаметилентетрамина (AcOH, 100°C). В ходе реакции удалось зафиксировать симметричное бициклическое производное нафтиридина **224**, имеющее (по данным РСА) *цис*-сочленение циклов в конформации конверта. Авторами высказано предположение, что соединение **224** получается в результате диеновой конденсации интермедиатов — 1,4-дигидропиридина **A** и гетеродиена **B**, образовавшегося *in situ* из этил-2-метиленацетата и аммиака. Низкий выход производного нафтиридина **224** (2.3%) объясняется его нестабильностью в AcOH: при 100°C за 0.5 ч оно полностью превращается в пиридин **223**, хотя в EtOH, PrⁱOH и ДМФА довольно устойчиво.



Осуществлен синтез гидрированных 1,8-нафтиридинов действием K_2CO_3 в водном спирте на динитрилы **225**. Внутримолекулярная циклизация приводит к 4*a*-арил-2,7-диоксо-8*a*-метил-1,8-нафтиридинам **226**.⁴²²



Ar = Ph, 3,4-(MeO)₂C₆H₃.

III. Физико-химические свойства и реакционная способность производных 1,8-нафтиридина

Данные о строении, физико-химических свойствах и реакционной способности пиридопиридинов, в том числе и 1,8-нафтиридина, опубликованные до 1984 г., довольно подробно проанализированы в обзорах^{1, 423–425}.

1. Физико-химические свойства

В последние годы появились работы, продолжающие изучение физико-химических свойств 1,8-нафтиридинов. Так, осуществлен рентгеноструктурный анализ 1-тетрафенилбората 1,8-нафтиридиния,⁴²⁶ метансульфоната 4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридиния⁴²⁷ и некоторых других производных.^{428–433}

Методом масс-спектрометрии исследовано поведение бромзамещенных изомерных нафтиридинов, в том числе 2-амино-6-бром-, 2-амино-3,6-дибром- и 4-бром-2-гидрокси-1,8-нафтиридинов.⁴³⁴ Показано, что под электронным ударом фрагментация аминобромнафтиридинов осуществляется по трем основным направлениям.

1. От молекулярных ионов отщепляются радикалы $B\dot{r}^{\cdot}$ и затем, поочередно, две молекулы HCN (со значительной интенсивностью).

2. Происходит отрыв молекулы HCN с последующим выделением $B\dot{r}^{\cdot}$ и HCN (с меньшей интенсивностью).

3. Также, после элиминирования молекулы HCN, возможна дальнейшая конкуренция отщепления $B\dot{r}^{\cdot}$ и HCN.

В случае бромгидрокси-нафтиридинов осуществляются два основных направления фрагментации: отрыв $B\dot{r}^{\cdot}$ и последующее выделение CO и двух молекул HCN или отрыв CO с дальнейшим конкурирующим выделением $B\dot{r}^{\cdot}$, HCN и C₂H₂.

Изучены также масс-спектры аминонитропроизводных нафтиридинов.⁴³⁵ Метод масс-спектрометрии использован

для исследования строения и распада изомерных ионов $[M-HCN]^{-\cdot}$ и $[M-2HCN]^{-\cdot}$, образующихся при фрагментации нафтиридинов и бензоазинов.⁴³⁶ Установлено, что ионы $[M-2HCN]^{-\cdot}$ могут существовать в виде двух изомерных форм, одна из которых характерна для нафтиридинов, а другая — для бензоазинов.

Изучены спектры поглощения и испускания в области 50 000–20 000 см⁻¹ 1,8-нафтиридина в растворах и в различных смешанных кристаллах при 4.2 и 300 К.⁴³⁷ Показано, что система $\pi^*-\pi$ -полосы в 1,8-нафтиридинах аналогична соответствующим полосам в родственной молекуле нафталина с учетом возмущений, вызванных заменой атомов C на N. Положение длинноволновой $\pi^*-\pi$ -полосы в области 27 000 см⁻¹ соответствует предсказанному теоретически на основе расчетов по расширенному методу Хьюкеля. Полосы в области 31 600–31 900 см⁻¹ отнесены предположительно ко второму $\pi^*-\pi$ -переходу.

Для выяснения влияния заместителей на спектры поглощения изучены УФ-спектры (в метаноле) 1,8-нафтиридинов, монозамещенных в положениях 2 (заместитель — Me, Cl, Br, OMe, OEt, SMe, NH₂, OH, SH), 3 (заместитель — Me, Cl, Br, NO₂, NH₂) или 4 (заместитель — Me, Cl, Br, OMe, OEt, OH, SH).⁴³⁸

В работе⁴³⁹ определен электронный дипольный момент 1,8-нафтиридина в бензоле (4.10 Дб), а авторы работы⁴⁴⁰ проанализировали спектр ЭПР гексагидро-1,8-нафтиридин-тетразола.

Получены гомоядерные двумерные *J*-разрешенные спектры ЯМР ¹H 2-(2-пиридил)-1,8-нафтиридина и проведено полное отнесение резонансных сигналов в них.⁴⁴¹

С использованием квантово-химических расчетов методом CNDO/2 проанализированы спектры ЯМР ¹H и ¹³C имидазо[1,2-*a*][1,8]нафтиридина.⁴⁴²

Методами молекулярной механики (молекулярного моделирования) исследованы комплексы противоопухолевых антибиотиков нафтиридиномицинов с ДНК.⁴⁴³ Обнаружено, что важную роль в проявлении биологической активности нафтиридиномицинов играет природа заместителя при атоме C(11), а также стереоконфигурация центра C(7). Осуществлены также расчеты методом QSAR антибактериальной активности различных замещенных 1,8-нафтиридинов,⁴⁴⁴ в том числе производных 2-фенил-1,8-нафтиридин-4-она.⁴⁴⁵

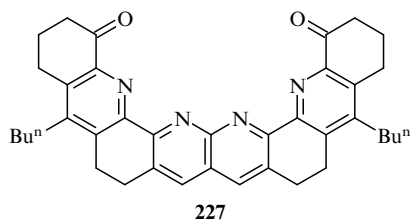
Характер распределения дейтерия в продуктах изотопного обмена 1,8-нафтиридина и его метил-, гидрокси-, аминно- и нитропроизводных свидетельствует о зависимости скорости и направления этого процесса от pH среды, природы и положения заместителя.⁴⁴⁶ Так, в нейтральном D₂O и в смеси D₂O–DCl происходит обмен на дейтерий протонов исключительно в положениях 2 и 7, а в растворах D₂O, содержащих NaOD, — во всех положениях нафтиридиновой системы. Монометилзамещенные 1,8-нафтиридины в нейтральном D₂O обменивают протоны преимущественно в *орто*-положениях по отношению к атомам азота (положения 7 и 2, 7). Повышенная реакционная способность этих положений определяется индукционным эффектом заместителя.

Разработаны спектрофотометрическая методика⁴⁴⁷ и модифицированный метод газовой хроматографии⁴⁴⁸ для анализа налidikсовой кислоты **36**. Предложены внутримышечные инъекционные формы⁴⁴⁹ и сублимированные препараты для парентерального применения,⁴⁵⁰ содержащие в качестве активного компонента ингибитор гиразы из производных 1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты.

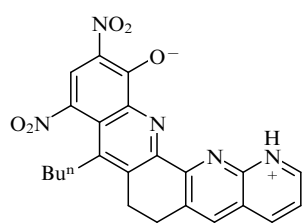
Комплексообразующие свойства нафтиридинов в настоящее время широко используют для аналитических целей, прежде всего в медицине. Авторы работы⁴³¹ предложили высокочувствительный способ диагностики бактериальных инфекционных заболеваний, основанный на использовании

метода сканирующей электронной микроскопии. В качестве средств для выявления очагов воспаления используют комплексы антибиотиков ряда 1,8-нафтиридин-4-она или их солей с ^{99m}Tc , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{113m}In и другими радионуклидами, которые вводят в состав парентеральных лекарственных форм.⁴⁵¹

Запатентовано полициклическое соединение **227**, образующее стабильные комплексы с мочевиной, гуанидином, амидинами и их производными, что позволило использовать эти комплексы при биологических исследованиях;^{452, 453} создана рецепторная молекула бетаина **228** для диагностических тестов на креатинин (в сыворотке крови) и почечную недостаточность.

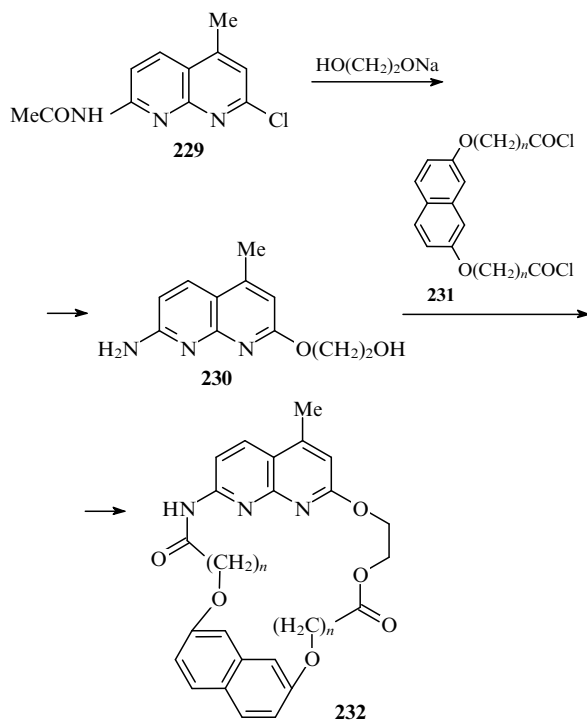


227



228

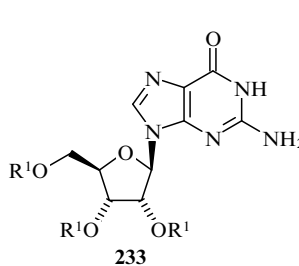
На основе 7-ацетиламино-4-метил-2-хлор-1,8-нафтиридина (**229**) приготовлены новые рецепторы для гуанина.⁴⁵⁴ Так, обработкой соединения **229** избытком 2-гидроксиэтоксид натрия получен аминспирт **230**, который в результате взаимодействия с хлорангидридами дикарбоновых кислот **231** в условиях высокого разбавления превращается в нафтиридиновые макроциклы **232**.



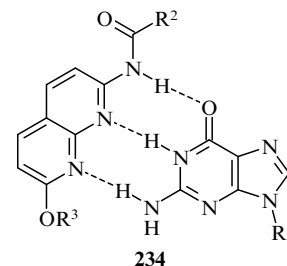
232

$n = 2, 3$.

Показано, что добавление 2',3',5'-три-*O*-пентаноилгуанина (**233**) к раствору макроциклического соединения **232** в CDCl_3 вызывает четкие изменения в спектрах ЯМР ^1H обоих соединений: резонансные сигналы групп NH и NH_2 смещаются в слабое поле, а все шесть резонансных сигналов нафталиновой системы смещаются в сильное поле. Авторами работы⁴⁵⁴ предложена структура образующегося комплекса, в которой эти две молекулы связаны тремя водородными связями (аналогичная структуре комплекса **234**), а нафталиновая система образует комплекс с гуанином; определена константа ассоциации соединений **232** и **233**, которая в четыре раза превышает константу ассоциации комплекса гуанина с незамещенным 1,8-нафтиридином.



233

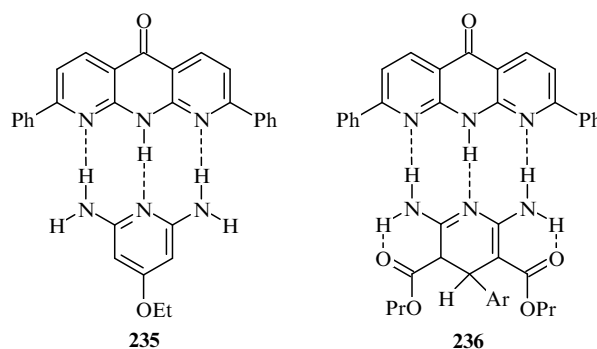


234

$\text{R}^1 = \text{C}(\text{O})\text{Bu}^n$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{MeCO}, \text{Pr}^n\text{CO}$; $\text{R}^3 = \text{Cl}, \text{OEt}, \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$.

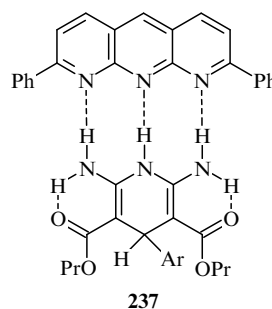
Описано строение других комплексов на основе производных 1,8-нафтиридина и пиридо[2,3-*b*][1,8]нафтиридина (1,9,10-антиридина), содержащих по три водородных связи.^{331, 359, 362, 454–459}

На основе 1,9,10-антиридина синтезированы аналогичные стабильные комплексы **235–237**.⁴⁵⁶



235

236



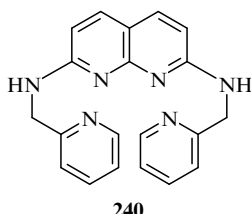
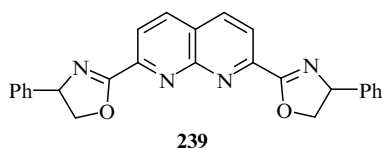
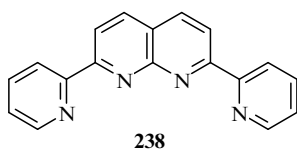
237

$\text{Ar} = 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**236**), $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**237**).

В последнее время возрос интерес исследователей к производным 1,8-нафтиридина как к перспективным лигандным системам, координирующим ионы металлов различных групп Периодической системы: Cu ,^{460–462} Au ,^{463, 464} Zn ,^{465–467} Hg ,⁴⁶⁸ Mo ,^{469, 470} Fe ,⁴⁷¹ Co ,⁴⁷² Ni ,⁴⁷³ Ru ,^{474–477} Rh ,^{478, 479} Pd ,⁴⁸⁰ Pt ,^{480, 481} Eu , Tr ;⁴⁸² кристаллическая структура ряда комплексов исследована методом РСА.

Для комплексобразования указанных ионов металлов использованы различные лиганды на основе 1,8-нафтириди-

нов, в том числе полиидентатные биядерные (соединения **238**,⁴⁶⁰ **239**,⁴⁸³ **240**⁴⁸⁴) и некоторые другие.^{485, 486}

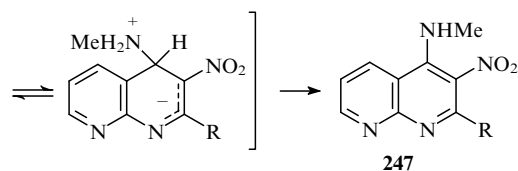
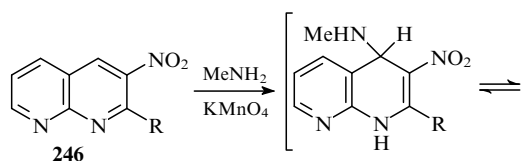


2. Реакции производных 1,8-нафтиридина

Среди азотсодержащих гетероциклических систем, включающих фрагмент 1,8-нафтиридина, большое внимание привлекают триазааналоги антрацена — упоминавшиеся выше 1,9,10-антиридины. Ранее в качестве исходных соединений для их получения использовали многостадийные синтезы на основе производных пиридина, таких как 2,6-диаминопиридин,^{487–491} 2,6-диамино-3,5-диформилпиридин⁴⁹² и др.^{493, 494} Впоследствии стали доступными производные 1,8-нафтиридина,^{316, 322, 358} что привело к упрощению методики.

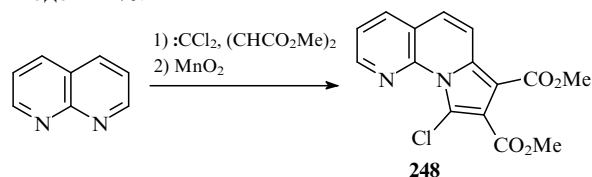
Описаны также некоторые превращения 1,9,10-антиридинов. Так, нитрованием антиридин-2,6-диона (**241**) различным количеством смеси концентрированной серной и азотной кислот (100°C, 0.5–3 ч) может быть получен 7-нитроантиридин-2,6-дион (**242**) или 3,7-динитроантиридин-2,6-дион (**243**). Обработка нитропроизводного **242** дитионитом натрия (в 5%-ном растворе NaOH) привела к 7-аминоантиридин-2,6-диону (**244**) с количественным выходом, а реакция с пентасульфидом фосфора в безводном пиридине — к 7-аминоантиридин-2,6-дитиону (**245**) (схема 6).⁴⁹⁵

Изучено аминирование 3-нитро-1,8-нафтиридинов (**246**) и их производных в положение 4 с использованием в качестве аминирующей системы жидкого аммиака и перманганата калия⁴⁹⁶ или жидкого метиламина и перманганата калия.^{497–499} Так, аминирование нафтиридинов **246** (–7°C, 0.5 ч) дает 4-метиламино-3-нитро-1,8-нафтиридины (**247**) с выходами 50–90%.^{497, 498} Квантово-химические расчеты показали, что реакция контролируется взаимодействием фронтальных молекулярных орбиталей реагентов.



R = H, OH, OMe, Cl, NH₂, NHMe, NHPh.

В результате реакции 1,8-нафтиридина с дихлоркарбеном и диметилмалеатом и последующего окисления реакционной смеси, содержащей промежуточный циклоаддукт, диоксидом марганца получен диметилэфир 1-хлорпирроло[1,2-*a*][1,8]нафтиридин-2,3-дикарбоновой кислоты (**248**) с выходом 11%.⁵⁰⁰



Дегидрирование 5,6,7,8-тетрагидро-1,9-диазаантрацена (**249**) над 20%-ным Pd/C в дифениловом эфире или *n*-цимоле (250°C, 3 ч) приводит к 9,1-дигидро-1,9-диазаантрацену (**250**), окислением которого дихроматом калия в разбавленной H₂SO₄ (60°C, 10 мин) получен бензо[*b*][1,8]нафтиридин (**251**). Окисление бензонафтиридина **251** пероксикислотами дает 1,4-оксазепины **252–255**.^{501, 502}

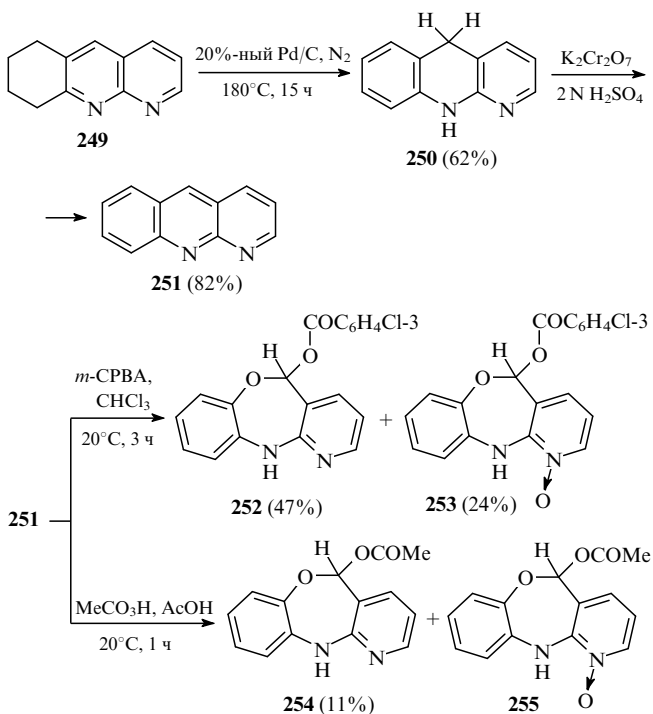
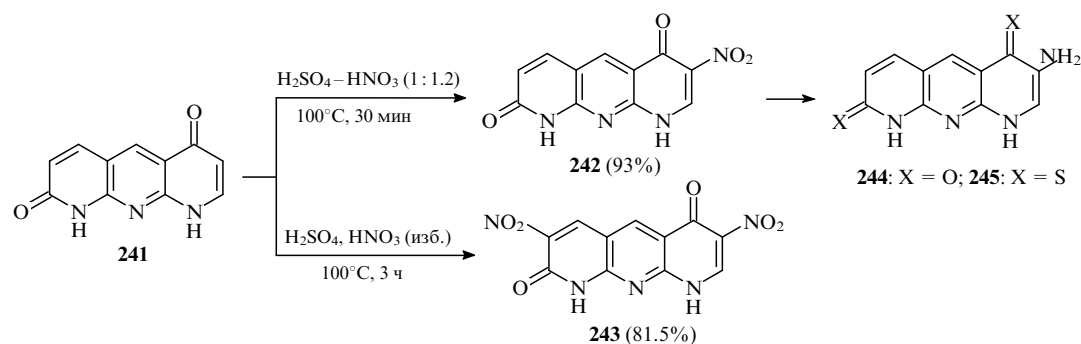
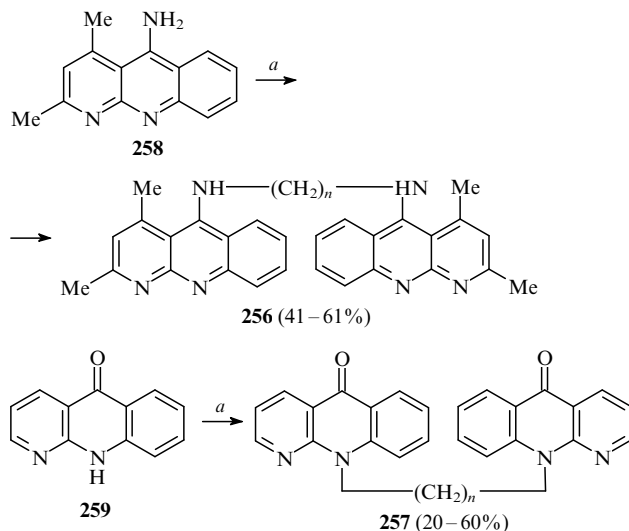


Схема 6

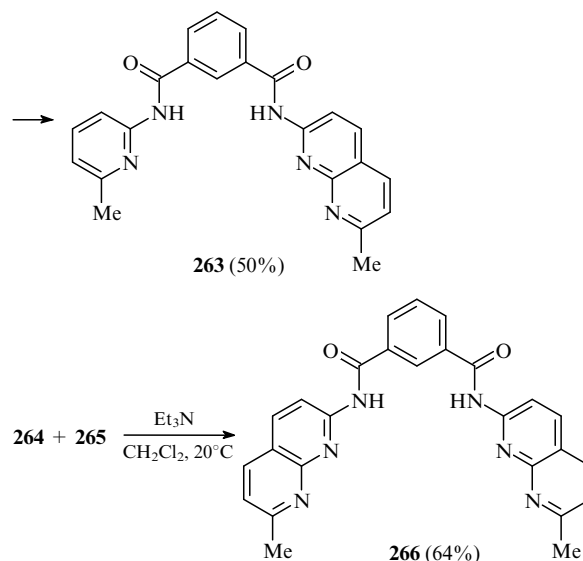
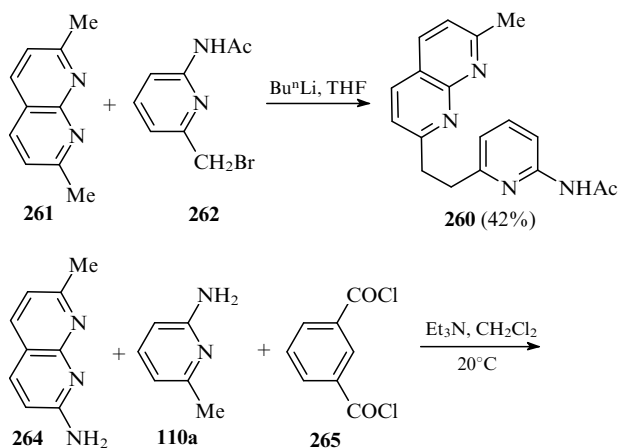


Синтез новых биснафтиридинов **256**, **257**, содержащих 5-амино-2,4-диметилбензо[*b*][1,8]нафтиридиновый или бензо[*b*][1,8]нафтиридоновый хромофоры, осуществлен в межфазной системе взаимодействием аминокбензонафтиридина **258** или дигидробензонафтиридона **259** с алкилендибромидом.⁵⁰³ Такие бисинтеркалаты представляют интерес в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов.

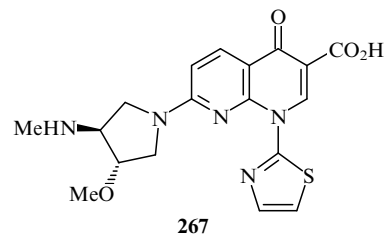


$n = 3, 6, 8, 10$; а) $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$, TBAB, PhMe , 50%-ный KOH, Δ ; TBAB — тетрабутиламмонийбромид.

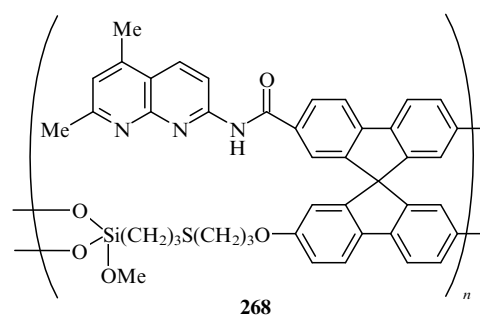
На основе замещенных 1,8-нафтиридинов разработаны способы получения новых типов простых рецепторов — носителей для транспорта в клетки биологически важных органических субстратов (мочевины, аминокислот, гидроксикислот). Так, был получен *N*-{6-[2-(7-метил[1,8]нафтиридин-2-ил)этил]пиридин-2-ил}ацетамид (**260**) реакцией 2,7-диметил-1,8-нафтиридина **261** с *n*-бутиллитием (2 экв., ТГФ, -78°C) и 2-*N*-ацетиламино-6-бромметилпиридином (**262**). Другой носитель — *N*-(7-метил[1,8]нафтиридин-2-ил)-*N'*-(6-метилпиридин-2-ил)изофталамид (**263**) — синтезирован из 2-амино-7-метил-1,8-нафтиридина (**264**), 2-амино-6-метилпиридина (**110a**) и изофталойлхлорида (**265**) в сухом дихлорметане в присутствии триэтиламина. В аналогичных условиях получен *N,N'*-бис(7-метил[1,8]нафтиридин-2-ил)изофталамид (**266**) из нафтиридина **264** и хлорида **265**. Изофталамиды **263**, **266** были использованы для определения L-(+)-винной кислоты в виде растворимых в хлороформе комплексов (1 : 1).^{504, 505}



На основе 1,8-нафтиридин-4-он-3-карбоновой кислоты создан новый противоопухолевый препарат Ag-7352 (**267**);^{506, 507} специально был разработан эффективный стереоспецифический синтез (*S,S*)-3-метокси-4-метиламинопиридолина — ключевого реагента в синтезе нафтиридина **267**.⁵⁰⁸

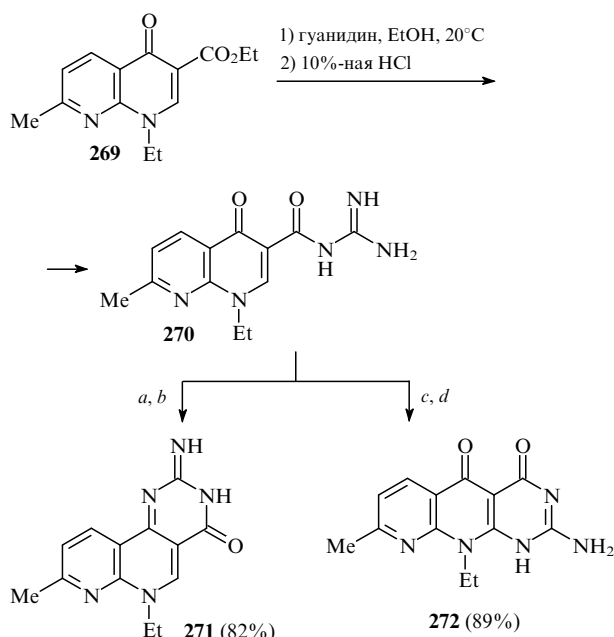


Производные 1,8-нафтиридинов использовали для получения полисилоксанов. Так, на основе 2-*N*-(5,7-диметил-1,8-нафтиридин-2-ил)карбоксамида создана новая хиральная стационарная фаза **268**.⁵⁰⁹

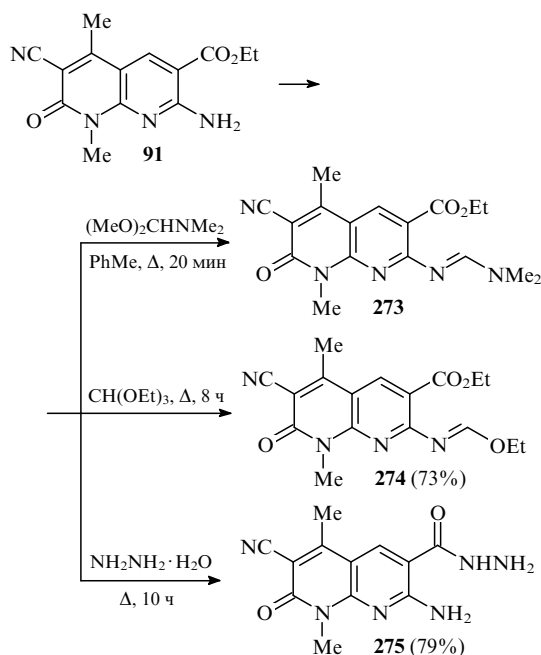


В процессе исследований производных 1,8-нафтиридина с потенциальной биологической активностью разработан метод синтеза пиримидо-1,8-нафтиридинов — новой трициклической системы с 1,8-нафтиридиновым фрагментом.^{510, 511} Синтез включает конденсацию коммерчески доступного гуанидинкарбоната с этиловым эфиром налидиксовой кислоты (**269**) с образованием гидрохлорида *N*-[(7-метил-4-оксо-1-этил-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-ил)карбонил]-гуанидина (**270**). После предварительной нейтрализации 10%-ным раствором NaOH гуанидин **270** легко циклизуется (EtOH , Δ , 1 ч) с образованием ангулярно аннелированной трициклической системы 2-имино-8-метил-6-этил-2,3,4,6-тетрагидропиримидо[5,4-*c*][1,8]нафтиридин-4-она (**271**), вы-

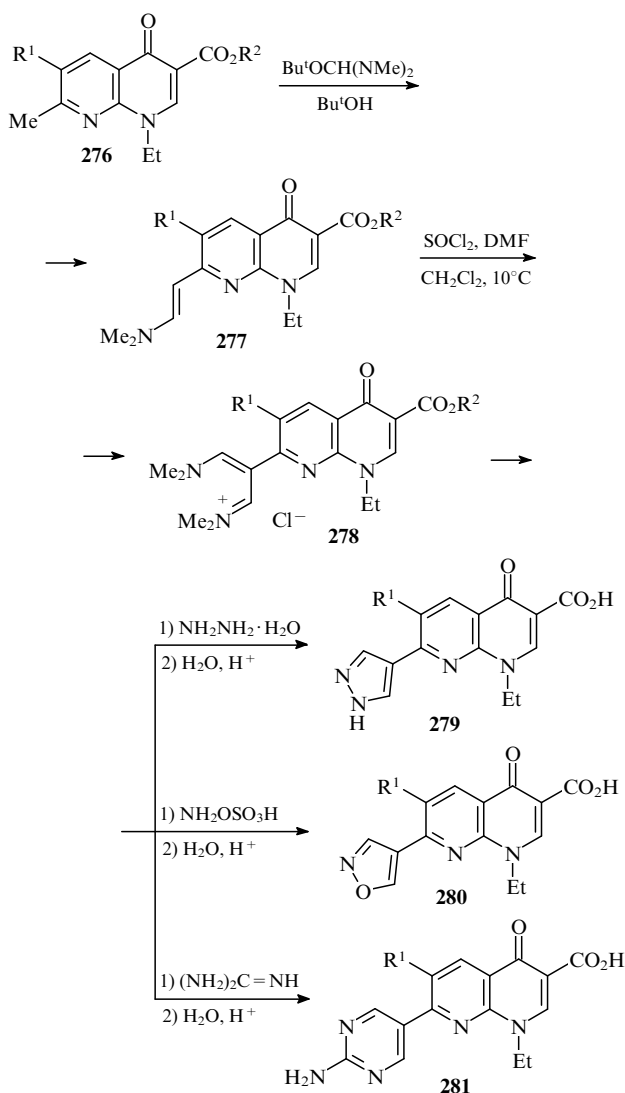
деленного в виде гидрохлорида.⁵¹¹ Обработка гуанидина **270** избытком гидрида натрия в сухом ДМФА при 20°C дает 2-амино-8-метил-10-этил-1,4,5,10-тетрагидропиримидо[5,4-*b*]-[1,8]нафтиридин-4,5-дион (**272**), выделенный также в виде гидрохлорида.



Для разработки синтетических подходов к новым производным 1,8-нафтиридин-2-она исследованы некоторые превращения этил-7-амино-1,4-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-6-карбоксилата (**91**). Так, его взаимодействие с диметилацеталем *N,N*-диметилформамидом при кипячении в сухом толуоле дает 7-[(*N,N*-диметиламинометил)амино]-1,8-нафтиридин **273**. В результате реакции нафтиридина **91** с триэтилортоформатом получено этокси-метиленаминопроизводное **274**, а при взаимодействии с гидразингидратом — 7-амино-1,4-диметил-2-оксо-3-циано-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-6-карбогидразид (**275**).³⁵³



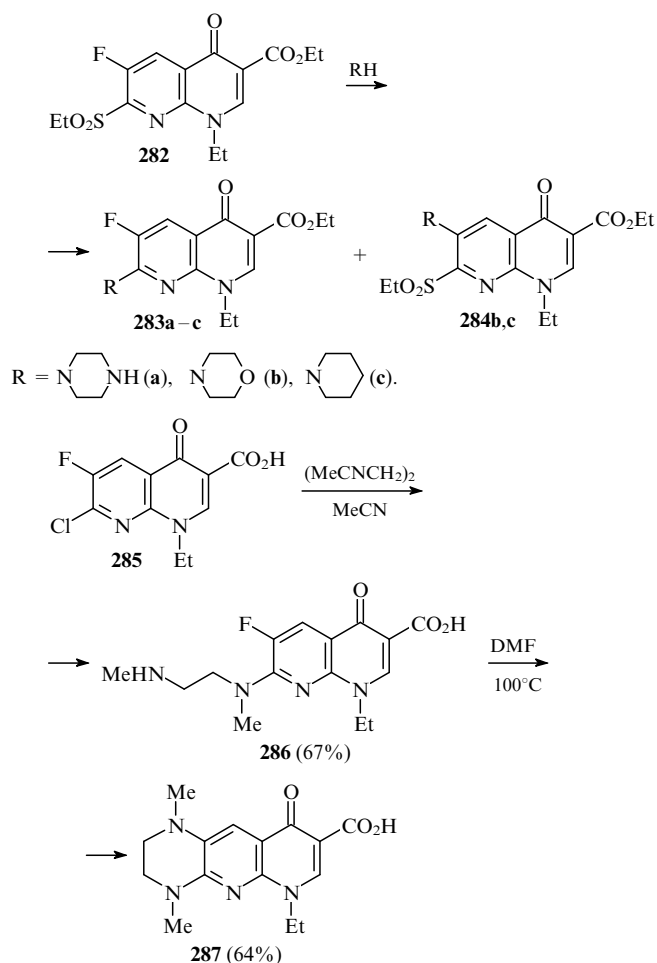
Значительное внимание исследователей в последние 15 лет было сосредоточено на варьировании заместителей в различных положениях молекулы (преимущественно в положении 7), в частности для получения новых активных при приеме перорально фторхинолоновых и фторнафтиридино-вых антибактериальных препаратов.^{512–524} Так, для этой цели были использованы эфиры налидиксовой кислоты **276**,^{523, 524} которые при взаимодействии с *tert*-бутоксидиметиламинометаном в Bu^tOH дают енамины **277**. При добавлении реагента Вильсмейера, приготовленного из ДМФА и тионилхлорида, образуются енамины **278**. Обработка реакционной смеси гидразингидратом, гидроксил-аминсульфокислотой или гуанидином с последующим гидролизом реакционной смеси приводит к производным пиразолил- (**279**), изоксазолил- (**280**) и пиримидинил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (**281**).⁵²⁴



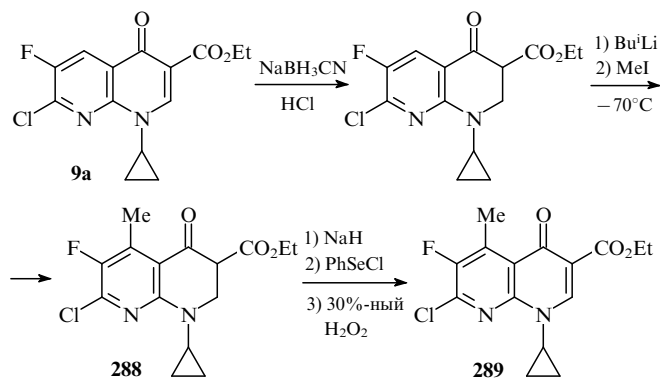
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{F}; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}.$

При реакции этил-4-оксо-6-фтор-1-этил-7-этилсульфонил-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (**282**) с пиперазином происходит замещение этилсульfonyльной группы в положении 7, и образуется 7-(пиперазино)производное **283a** с хорошим выходом.⁵²¹ Обработка же исходного эфира **282** морфолином и пиперидином приводит к замещению фтора в положении 6 или этилсульfonyльной группы в положении 7 с образованием смеси 6- и 7-замещенных производных **283b,c** и **284b,c**.⁵²³ Взаимодействием 4-оксо-6-фтор-7-хлор-1-этил-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кис-

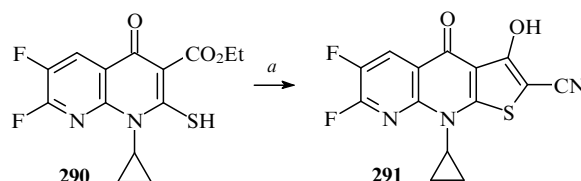
лоты (**285**) с *N,N'*-диметилендиаминном в ацетонитриле получен {*N*-метил-*N*-[2-(метиламино)этил]}аминафтиридин **286**, который при нагревании в ДМФА легко циклизуется с образованием 1,4-диметил-9-оксо-6-этил-1,2,3,4,6,9-гексагидропиразино[2,3-*b*][1,8]нафтиридин-8-карбоновой кислоты (**287**).⁵²³



Селективное восстановление связи $\text{C}(2)=\text{C}(3)$ в нафтиридоне **9a**, последующая обработка Bu^tLi в ТГФ и метилирование приводят к соединению **288**. Последующая регенерация кратной связи происходит в результате последовательного селенирования, окисления и *син*-элиминирования, при этом образуется нафтиридон **289**.⁵²⁵ Ранее по аналогичной схеме был получен этил-2-метил-4-оксо-6-фтор-7-хлор-1-этил-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат.⁵²⁶



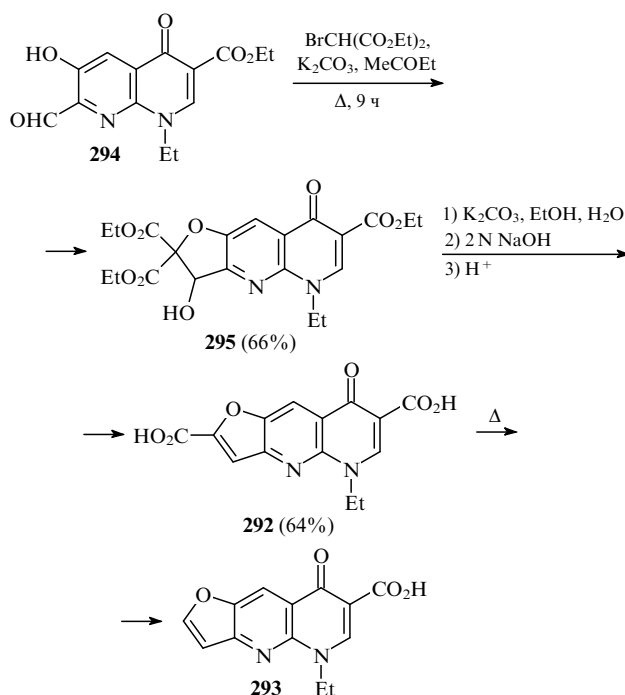
На основе 2-меркаптопроизводного нафтиридона **290** синтезирован тиено[2,3-*b*][1,8]нафтиридон **291**, обладающий противомикробным и противоопухолевым действием.⁵²⁷



a) 1) BrCH_2CN , THF , NaHCO_3 ; 2) NaHSO_3 , THF , H_2O .

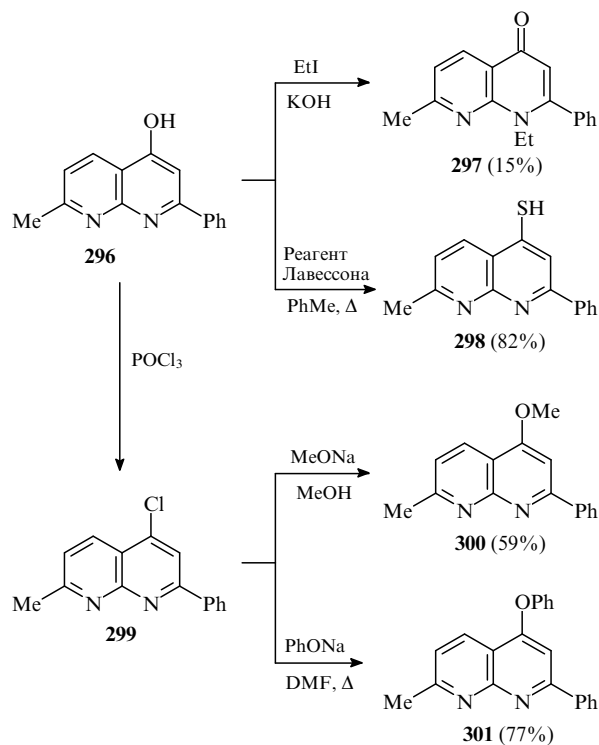
Разработаны методы получения и изучена антибактериальная активность соединений с пятичленным гетероциклом, линейно конденсированным с 1,8-нафтиридином (тиазоло[5,4-*b*]-,⁵²⁸ имидазоло[4,5-*b*]-, триазоло[4,5-*b*]-,⁵²⁹ оксазоло[5,4-*b*]-, тиадиазоло[5,4-*b*]-, изотиазоло[5,4-*b*]-, пиразоло[3,4-*b*]-, тиено[2,3-*b*]-, фууро[2,3-*b*]-1,8-нафтиридино⁵³⁰).

Авторами работы⁵³¹ синтезированы 8-оксо-5-этил-5,8-дигидрофуоро[3,2-*b*][1,8]нафтиридин-2,7-дикарбоновая (**292**) и 8-оксо-5-этил-5,8-дигидрофуоро[3,2-*b*][1,8]нафтиридин-7-карбоновая кислоты (**293**). Кипячением смеси этил-6-гидроксид-1,4-дигидро-4-оксо-7-формил-1-этил-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (**294**), диэтилброммалоната и K_2CO_3 в метилэтилкетоне получено соединение **295**, последующая обработка которого K_2CO_3 в водном этаноле и затем 2N NaOH приводит к дикарбоновой кислоте **292**. Селективное декарбоксилирование кислоты **292** при нагревании в диметилформамиде, диметилацетамиде или хинолине в присутствии соединений меди дает фуринафтиридинкарбоновую кислоту **293**.

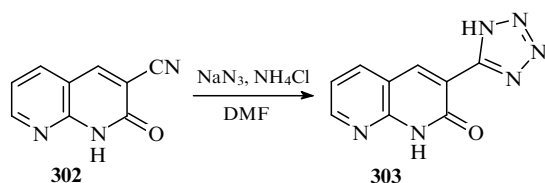


Обнаружено,⁵³² что производные 1,8-нафтиридина могут взаимодействовать с рецепторами аденозина субтипа A_1 и A_{2A} . Это стимулировало развитие исследований по синтезу и изучению биологической активности различных функционально замещенных (особенно по положениям 1, 2, 4 и 7) нафтиридино⁵³³. Было исследовано алкилирование и нуклеофильное замещение этих соединений. Так, 7-метил-2-фенил-1,8-нафтиридин-4-ол (**296**) алкилируется в положение 1 действием EtI и KOH в водном этаноле с образованием 7-метил-

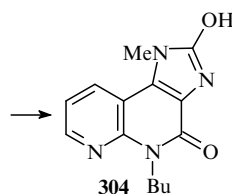
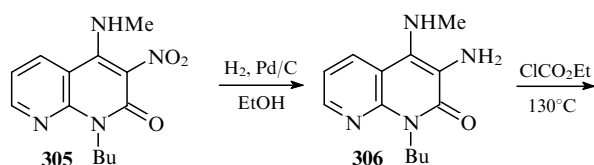
2-фенил-1-этил-1,8-нафтиридин-4(1*H*)-она (**297**),^{533, 534} При кипячении нафтиридона **296** с реагентом Лавессона в толуоле получен 7-метил-4-тиол-2-фенил-1,8-нафтиридин (**298**). Обработка 4-хлорнафтиридина **299** (приготовлен из нафтиридона **296** действием POCl_3) метилатом натрия в метаноле привела к 7-метил-4-метокси-2-фенил-1,8-нафтиридину (**300**). Реакция соединения **299** с PhONa в ДМФА при кипячении дала 7-метил-2-фенил-4-фенокси-1,8-нафтиридин (**301**). Получен ряд других производных 1,8-нафтиридина и изучены их свойства как A_1 -, A_{2A} - и A_3 -рецепторов аденозина.⁵³⁴



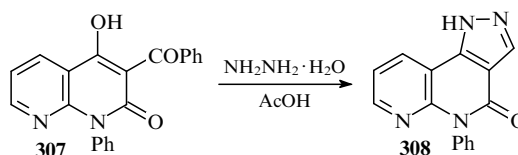
Наряду с замещенными 1,8-нафтиридин-4-онами различными превращениям были подвергнуты и производные, содержащие карбонильную группу в положении 2. Так, при действии на 2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил (**302**) азид натрия и хлорида аммония в ДМФА получен тетразолил-1,8-нафтиридин-2-он **303**, заявленный в качестве антиаллергического средства.⁵³⁵



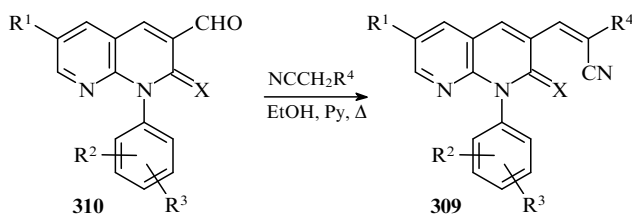
Имидазонафтиридин **304**, обладающий противовоспалительным действием, получен в результате гидрирования 1-бутил-4-метиламино-3-нитро-1,8-нафтиридин-2(1*H*)-она (**305**) и последующей циклизации диаминопроизводного **306** при нагревании с этилхлорформиатом.⁵³⁶



3-Бензоил-4-гидрокси-1-фенил-1,8-нафтиридин-2(1*H*)-он (**307**) при взаимодействии с гидразингидратом образует нафтиридон **308**, обладающий противовоспалительной и бронхолитической активностью.⁵³⁷

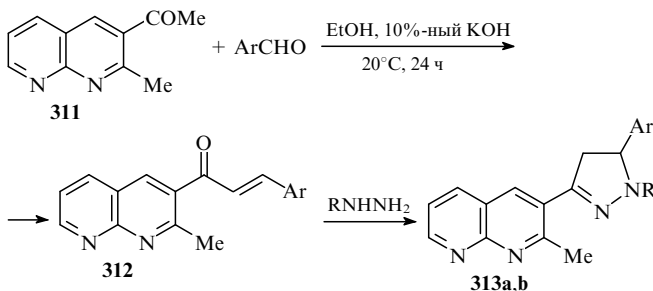


Большой ряд 3-(2-циановинил)замещенных 1,8-нафтиридинов **309** получен при взаимодействии 1,8-нафтиридин-3-карбальдегидов **310** с замещенными ацетонитрилами при кипячении в спирте в присутствии каталитических количеств пиридина. Соединения **309** запатентованы как перспективные исходные вещества в синтезе новых препаратов для лечения рака, псориаза и атеросклероза.⁵³⁸



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{AlkO}, \text{OH}, \text{Hal}$; $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{AlkO}, \text{AlkS}, \text{CF}_3, \text{HO}, \text{NO}_2, \text{CN}, \text{Hal}$; $\text{R}^4 = \text{Py}, \text{CONH}_2, \text{CSNH}_2$; $\text{X} = \text{NH}, \text{O}, \text{S}$.

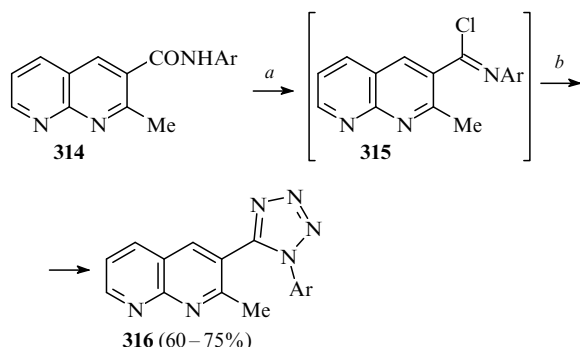
Конденсация Кляйзена–Шмидта 3-ацетил-2-метил-1,8-нафтиридина (**311**) с ароматическими альдегидами происходит в этаноле в присутствии KOH . Полученные циннамоил-замещенные 1,8-нафтиридины **312** циклизуются при действии гидразингидрата (AcOH , EtOH , Δ , 6 ч) или фенилгидразина (AcOH , Δ , 4 ч) с образованием соответственно 3-(5-арил-2-пиразолин-3-ил)-1,8-нафтиридинов (**313a**) (выходы 62–84%) или 3-(5-арил-1-фенил-2-пиразолин-3-ил)-2-метил-1,8-нафтиридинов (**313b**) (выходы 64–86%), показавших выраженную антигрибковую активность.⁵³⁹



$\text{R} = \text{H}$ (**a**), Ph (**b**); $\text{Ar} = \text{Ph}, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-HOC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$.

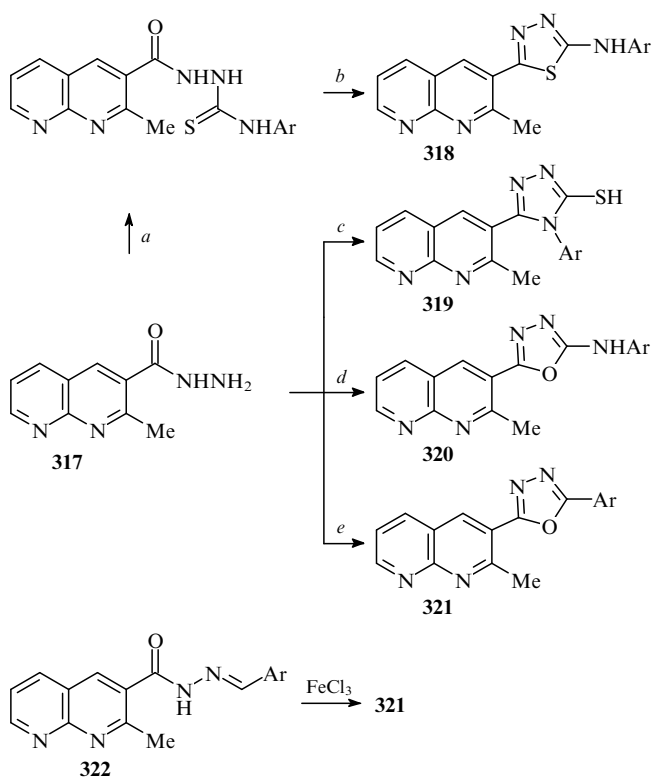
Реакция *N*-арил-2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоксаминов **314** с POCl_3 (120°C , 3 ч) и затем — образовавшегося имидазилхлорида **315** с азидом натрия приводит к 3-(1-арил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,8-нафтиридинам **316**. Однако тестирова-

ние нафтиридинов **316** показало, что они не обладают ожидаемой антибактериальной активностью.⁵⁴⁰



Ar = Ph, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄;
a) POCl₃, 120°C, 3 ч; b) NaN₃, AcONa, Me₂CO, H₂O, 20°C, 24 ч.

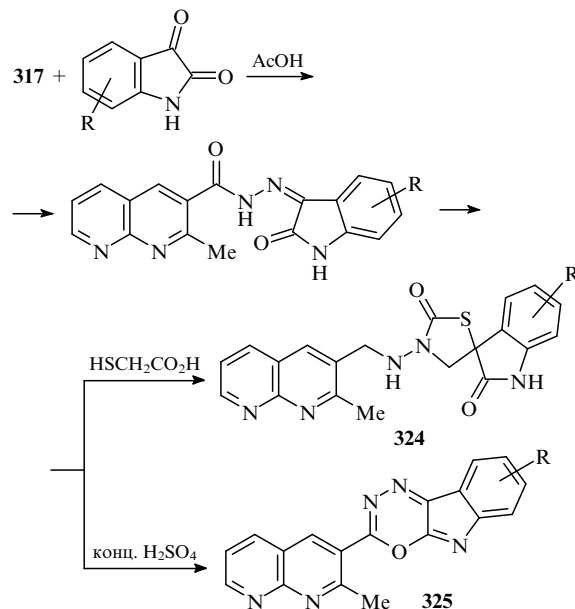
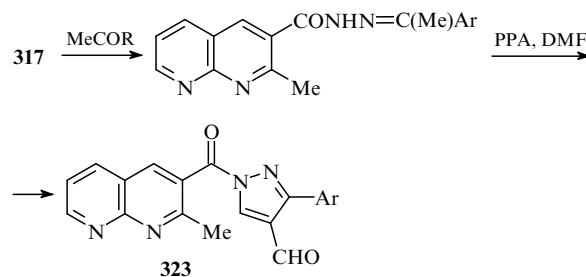
Гидразид 2-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (**317**) послужил исходным веществом в синтезе многочисленных производных 1,8-нафтиридина: 1,3,4-тиадиазол-2-ил- (**318**), 4*H*-1,2,4-триазол-3-ил- (**319**),⁵⁴¹ 1,3,4-оксадиазол-2-илнафтиридинов (**320**, **321**).⁵⁴² Соединения **321** могут быть получены и окислительной циклизацией ариметилиденгидразидов **322** действием FeCl₃ в AcOH.⁵⁴²



a) ArNCS, EtOH; b) конц. H₂SO₄; c) ArNCS, 2 N NaOH;
d) ArNCO, I₂, KI, 2 N NaOH; e) ArCO₂H, 240°C.

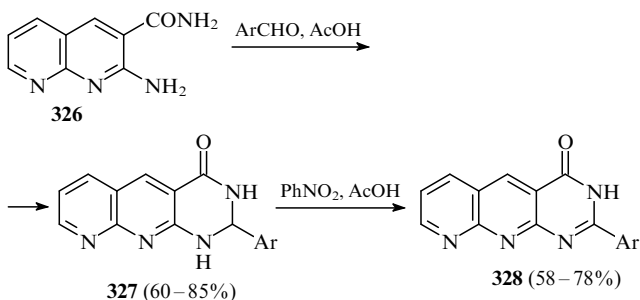
На основе гидразидов **317** синтезированы 4-формилпиримидин-1-замещенные нафтиридины **323**⁵⁴³ и соединения **324**, **325**, содержащие сложные гетероциклические заместители.⁵⁴⁴

Нафтиридины **318**–**321**, **323** обладают бактерицидной и фунгицидной активностью.^{542, 543, 545}



R = H, Me, Cl, Br.

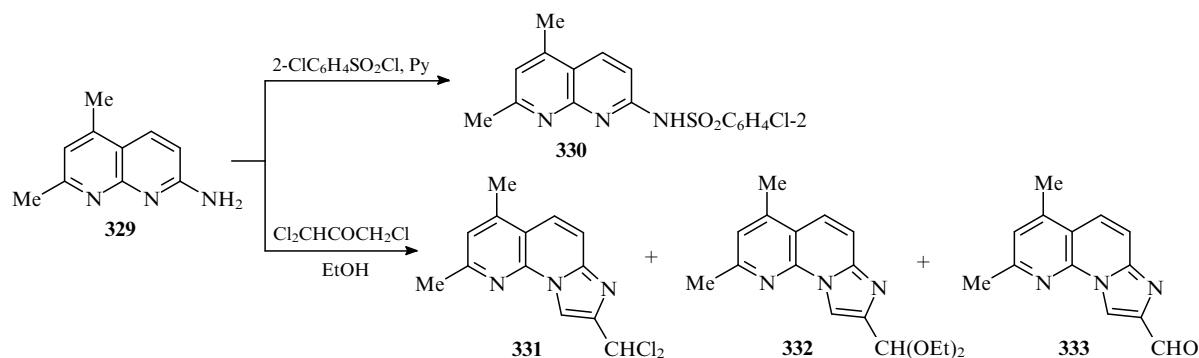
Конденсация 2-амино-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (**326**) с ароматическими альдегидами в ледяной уксусной кислоте приводит к 2-арил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4,5-*b*][1,8]нафтиридин-4-онам **327**, окислением которых нитробензолом в ледяной уксусной кислоте получены 2-арилпиримидо[4,5-*b*][1,8]нафтиридин-4(3*H*)-оны **328**. Соединения **328** синтезированы также без промежуточного выделения нафтиридинов **327** (конденсацией амида **326** с ароматическими альдегидами при кипячении в смеси нитробензола и ледяной уксусной кислоты).⁵⁴⁶



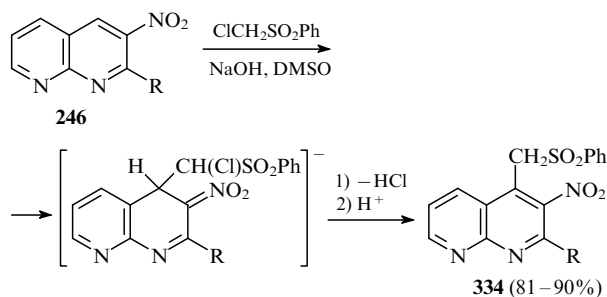
Ar = Ph, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄.

2-Амино-5,7-диметил-1,8-нафтиридин (**329**) при взаимодействии с 2-хлорфенилсульфохлоридом образует сульфонамид **330**, проявивший гербицидные и росторегулирующие свойства.⁵⁴⁷ Конденсация амина **329** с трихлорацетоном дает смесь ангулярных имидазо[1,2-*a*][1,8]нафтиридинов **331**–**333** (схема 7).⁵⁴⁸

Схема 7

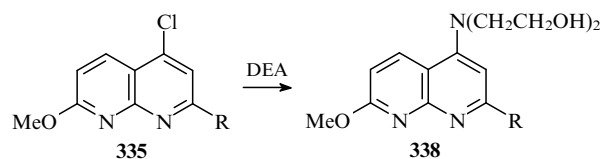


Замещенные 3-нитро-1,8-нафтиридины **246** при взаимодействии с фенолхлорметилсульфоном (ДМСО, 20°C, 2 ч) образуют с высокими выходами 3-нитро-4-(фенилсульфонилметил)-1,8-нафтиридины **334**. Квантово-химические расчеты методом MNDO показали, что ход реакции в этом случае, как и при аминировании (см. выше), определяет не зарядовый контроль, а взаимодействие орбиталей ВЗМО нуклеофила и НВМО субстрата.⁵⁴⁹

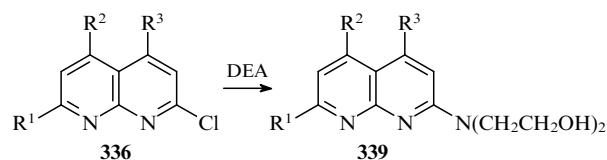


R = H, D, OH, OEt, Cl, NH₂.

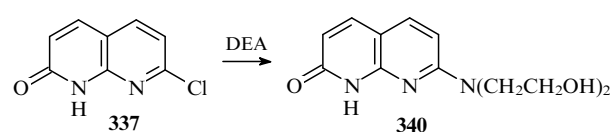
При обработке диэтаноломином (DEA) хлорнафтиридинов **335–337** (120°C) были получены соответствующие бис-(2-гидроксиэтил)аминопроизводные **338–340**, однако ожидаемая противоопухолевая активность у этих соединений не обнаружена.⁵⁵⁰



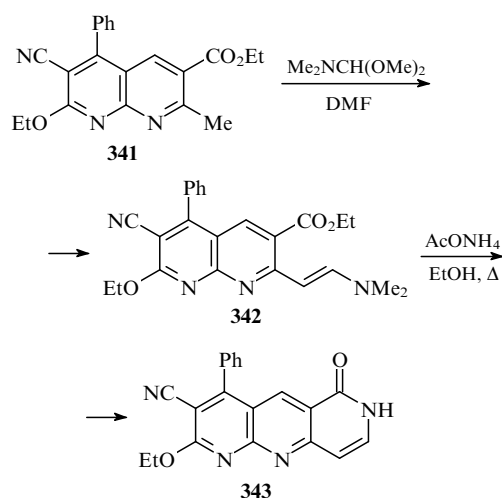
R = Me, Prⁿ, Ph, CF₃, 4-NO₂C₆H₄.



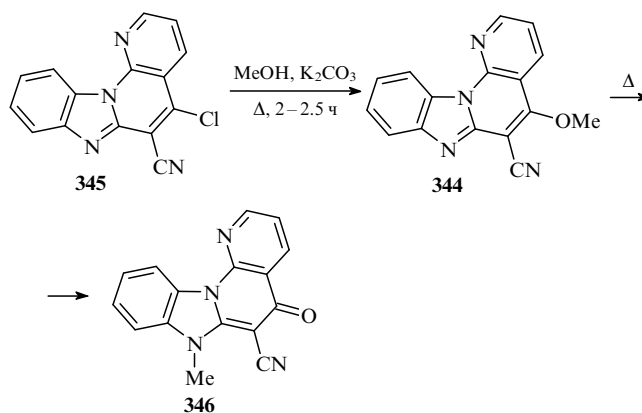
R¹ = Me, NH₂, OH; R² = H, Me; R³ = H, Ph.



В результате реакции этилового эфира 7-метил-4-фенил-3-циано-2-этокси-1,8-нафтиридин-6-карбоновой кислоты (**341**) с диметилацеталем диметилформамида образуется енамин **342**. При последующем кипячении его с ацетатом аммония в этаноле происходит циклизация с образованием трициклической нафтиридиновой системы **343**.⁵⁵¹



Авторами исследования⁵⁵² были изучены превращения в тетрациклической системе, содержащей конденсированные нафтиридиновое и бензоимидазольное кольца. 5-Метоксибензоимидазо[1,2-*a*][1,8]нафтиридин-6-карбонитрил (**344**) получен обработкой 5-хлорбензоимидазо[1,2-*a*][1,8]нафтиридин-6-карбонитрила (**345**) метанолом в присутствии поташа. При нагревании в ДМФА или без растворителя до температуры плавления он претерпевает миграцию метильной группы от атома О к атому N бензоимидазольного фрагмента с образованием 7-метил-5-оксо-6-бензоимидазо[1,2-*a*][1,8]нафтиридин-6-карбонитрила (**346**).



IV. Заключение

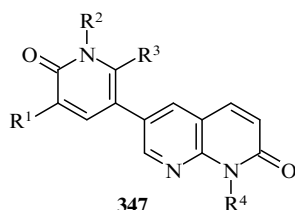
Представленный выше материал достаточно убедительно свидетельствует об интересе исследователей к химии пиридо-нафтиридинов. В последнее десятилетие были синтезированы сложные гетероциклические системы, содержащие фрагмент 1,8-нафтиридина, и изучены их реакции, приводящие к функ-

циональнозамещенным нафтиридинам. Но особенно большое число работ посвящено различным аспектам исследования биологической активности производных 1,8-нафтиридинового ряда. Не имея возможности детально обсуждать эти работы в данном обзоре, автор для полноты картины счел необходимым ограничиться библиографией патентов^{553–718} и статей,^{719–752} опубликованных в последние 15 лет, за исключением тех, в которых производные 1,8-нафтиридина используют лишь в специфических биохимических тестах.

В табл. 2 в общем виде представлены типы активности, обнаруженные у производных 1,8-нафтиридина, ниже приведено несколько конкретных примеров биологических свойств соединений этого класса.

С целью пролонгирования действия налидиксовой кислоты (**36**), применяемой, в частности, для лечения инфекционных заболеваний, осуществлена ее этерификация ксантином с использованием дициклогексилкарбодиимидом в ДМСО. Полученный эфир оказался эффективным по отношению к *Staphylococcus aureus* 209P.⁷⁵³

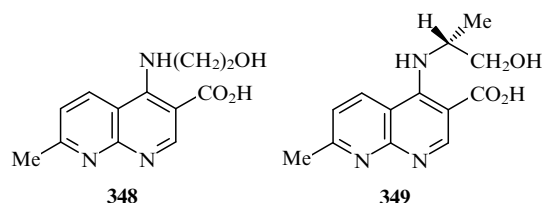
Нафтиридины **347**, содержащие в положении 6 замещенные пиридоны, входят в состав кардиотонических средств.⁵⁵⁹



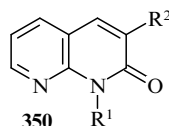
$R^1 = \text{H, Alk, AlkO, CHO, CN, NO}_2, \text{NH}_2$; $R^2, R^3, R^4 = \text{Alk, Ar}$.

Проведено сравнение инотропной активности 4-(2-гидроксиэтиламино)-7-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты **348** и ее хирального метильного производного **349** с активностью известных средств аналогичного действия (изопротеренол, адреналин, гистамин и др.) на изолированных препаратах миокарда морской свинки. Показано, что соеди-

нения **348, 349** по результатам биологических тестов во многом схожи с сердечными гликозидами.^{754, 755}



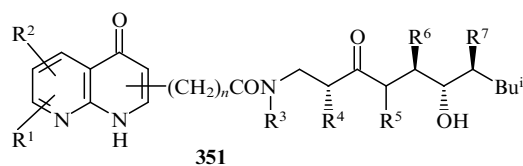
Замещенные 1,8-нафтиридин-2(1H)-оны **350** испытаны в качестве селективных ингибиторов фосфодиэстеразы.⁷⁵⁶



$R^1 = \text{Me, (CH}_2)_2\text{Pr}^i, (\text{CH}_2)_3\text{OAc, n-C}_5\text{H}_{11}, \text{Allyl, 2-FC}_6\text{H}_5\text{CH}_2$;

$R^2 = \text{H, Me, Ph, 2-Py, (CH}_2)_4\text{OH, CH}_2\text{CH(OH)Me}$.

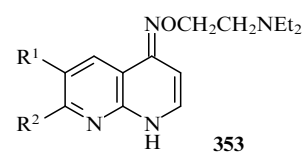
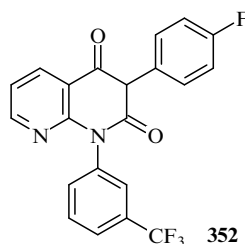
Исследована большая группа различных замещенных нафтиридинов и показано, что *N*-терминальные аминокислоты **351** ингибируют ренин;^{566, 567} нафтиридиндион **352** стимулирует биосинтез каротина;⁷⁵⁷ (*E*)- и (*Z*)-*O*-диэтиламиноэтилоксимы нафтиридинового ряда **353** проявили себя как потенциальные средства для местной анестезии,⁷⁵⁸ а производные 1,8-нафтиридина **354** обладают высокой антигипертензивной активностью.⁷⁵⁹



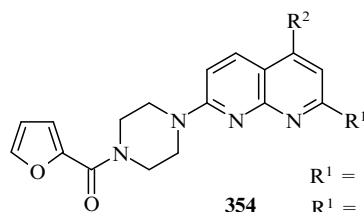
$R^1, R^2 = \text{H, Alk, OH, OAlk, Ar, CO}_2\text{H, NH}_2$; $R^3, R^4 = \text{H, Alk}$;

$R^5 = \text{H, Alk, cyclo-Alk, Bn}$; $R^6 = \text{Alk, cyclo-Alk, Ph}$;

$R^7 = \text{H, OH, OAlk, cyclo-Alk, NH}_2$.



$R^1 = \text{H, Br}$;
 $R^2 = \text{Me, OMe, OEt, Br}$.



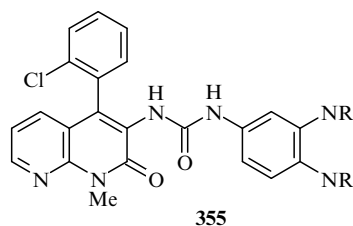
$R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{OH, OMe, NH}_2$;
 $R^1 = R^2 = \text{Me, CF}_3$.

Таблица 2. Биологическая активность производных 1,8-нафтиридина.

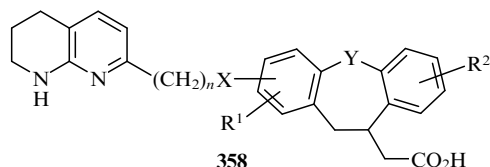
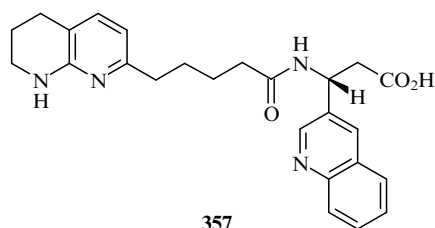
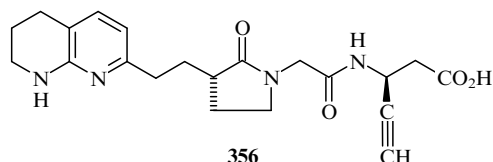
Вид активности	Ссылки
Антибактериальная	25, 137, 194, 195, 197, 215, 234, 236, 237, 241, 245, 247, 248, 253–256, 553, 568, 575, 614, 615, 617, 622, 623, 634, 635, 685, 689, 712, 718, 727, 732, 733, 735, 738–743
Антимикробная	569, 578, 692, 693, 717, 740, 744, 750
Антивирусная	586, 591, 598, 599
Противовоспалительная	343, 571, 588, 750
Противоопухолевая	583, 588, 712, 715
Противоязвенная	343
Антигипертензивная	570, 594, 721, 723
Антидиабетическая	588
Антиконвульсивная	650
Антитромботическая	574, 580, 724, 725, 727, 750
Антиатеросклерозная	588, 631
Иммуностимулирующая	567, 570, 571, 650
Анальгетическая	343, 584
Антагонисты различных рецепторов	254, 260, 534, 575, 577, 579, 581, 582, 585, 587, 588, 592, 593, 596, 597, 686, 746
Фунгицидная ^a	363

^a Данный вид активности обнаружен против фитопатогенных грибов *Phytophthora infestans* на томатах, *Phytophthora castonuma* на яблоках, *Pseudoperonospora cubensis* на огурцах.

Среди многочисленных соединений нафтиридинового ряда, заявленных в качестве ингибиторов различных рецепторов, можно выделить ингибиторы холестеринанацелтрансферазы **355**,^{574, 580} антагонисты рецептора интегрин **356**,^{579, 581, 587, 588, 592, 593, 595, 596} антагонисты рецептора витронектина **358**⁵⁸⁵ и др.



R = H, Alk, cyclo-Alk, Alkenyl.



R¹ = H, Hal, C₁–C₆-Alk; R² = H, C₁–C₆-Alk;

X = Y = O, CH₂; n = 2, 3.

Данный обзор, посвященный химии и биологической активности производных 1,8-нафтиридина, как надеется автор, будет интересен широкому кругу химиков-органиков и биологов. Наличие двух геминально расположенных циклических атомов азота в молекуле 1,8-нафтиридина создает более перспективную систему для взаимодействия с различными биологическими рецепторами, координации с ионами металлов и других межмолекулярных контактов, чем это имеет место в случае других изомерных пиридопиридинов и большинства известных азотистых гетероциклов. В ближайшей перспективе следует ожидать появления новых регио- и стереоселективных методов введения фармакофорных групп в различные положения молекулы нафтиридина с использованием методологии каскадной гетероциклизации и комбинаторной химии для создания более эффективных медицинских препаратов, обладающих пролонгированным действием или улучшенными фармакокинетическими характеристиками. В частности, перспективен путь создания так называемых антибиотиков «двойного действия» — систем из β-лактамов антибиотиков ряда пенициллина и цефаллоспоринов с производными фторхинолонкарбоновых и фторнафтиридонкарбоновых кислот.

Автор благодарен к.х.н. С.В.Роману за помощь в подборе патентных данных.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 02-03-32063).

Литература

- В.П.Литвинов, С.В.Роман, В.Д.Дяченко. *Успехи химии*, **69**, 218 (2000)
- В.П.Литвинов, С.В.Роман, В.Д.Дяченко. *Успехи химии*, **70**, 345 (2001)

- D.Bouzard. In *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*. Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 1999. P. 249
- Y.Goueffon, G.Montay, F.Roquet, M.Pesson. *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, **292**, 37 (1971)
- K.Sata, Y.Matsura, M.Inoue, T.Une, Y.Osada, H.Ogawa, S.Mitsuhashi. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **22**, 548 (1982)
- T.Miyamoto, H.Egawa, J.Matsumoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2280 (1987)
- P.Urbaskova, J.Trupl, H.Hupkova, P.C.Appelbaum, M.R.Jacobs. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **15**, 686 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, 16683 (1997)
- G.W.Kaatz, S.M.Seo, J.R.Aeschlimann, H.H.Houlihan, R.-C.Mercier, M.J.Rybak. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 254 (1998)
- E.Vilsmeier, T.Goerz. *Synthesis*, 739 (1998)
- K.W.Garey, G.W.Amdsen. *Pharmacotherapy*, **19**, 21 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 290888 (1999)
- R.Wise, J.M.Andrews, I.J.Edwards. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **23**, 559 (1983)
- R.Albrecht. *Prog. Drug Res.*, **21**, 9 (1983)
- J.T.Smith. *Pharm. J.*, 299 (1984)
- U.Petersen, S.Bartel, K.-D.Bremm, T.Himmeler, A.Krebs, T.Schenke. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **105**, 683 (1996)
- Г.А.Мокрушина, С.Г.Алексеев, В.Н.Чарушин, О.Н.Чупахин. *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им Д.И.Менделеева*, 447 (1991)
- D.T.W.Chu, P.B.Fernandes, A.K.Claiborne, E.Pihuleas, C.W.Nordeen, R.E.Maleczka, A.G.Pernet. *J. Med. Chem.*, **28**, 1558 (1985)
- Пат. 6028964 Япония; *Chem. Abstr.*, **103**, 71202 (1985)
- Пат. 3248506 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **102**, 6526 (1985)
- D.T.W.Chu, P.B.Fernandes, A.K.Claiborne, E.H.Gracey, A.G.Pernet. *J. Med. Chem.*, **29**, 2363 (1986)
- D.T.W.Chu. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1033 (1985)
- J.Matsumoto, T.Miyamoto, A.Minamida, Y.Nishimura, H.Egawa, H.Nishimura. *J. Med. Chem.*, **27**, 292 (1984)
- D.Bouzard, P.Di Cesare, M.Essiz, J.P.Jacquet, P.Remuzon, A.Weber, T.Oki, M.Masuyoshi. *J. Med. Chem.*, **32**, 537 (1989)
- P.Remuzon, D.Bouzard, P.Di Cesare, M.Essiz, J.P.Jacquet, J.R.Kiechel, B.Ledoussal, R.E.Kessler, J.Fung-Tomc. *J. Med. Chem.*, **34**, 29 (1991)
- J.Matsumoto, Y.Nishimura, A.Minamida. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1223 (1988)
- Пат. 3508816 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **105**, 191059 (1986)
- D.T.W.Chu, A.K.Claiborne. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1191 (1990)
- H.Kondo, M.Taguchi, Y.Inoue, F.Sakamoto, G.Tsukamoto. *J. Med. Chem.*, **33**, 2012 (1990)
- Y.-S.Oh, S.-H.Cho. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 17 (1998)
- Пат. 2642070 Франция; *Chem. Abstr.*, **114**, 62082 (1991)
- Пат. 2642071 Франция; *Chem. Abstr.*, **114**, 62083 (1991)
- Пат. 132845 Европа; *Chem. Abstr.*, **102**, 220858 (1985)
- T.Miyamoto, H.Egawa, K.Shibamori, J.Matsumoto. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1333 (1987)
- D.Bouzard, P.Di Cesare, M.Essiz, J.P.Jacquet, J.R.Kiechel, P.Remuzon, A.Weber, T.Oki, M.Masuyoshi, R.E.Kessler, J.Fung-Tomc, J.Desiderio. *J. Med. Chem.*, **33**, 1344 (1990)
- H.Egawa, T.Miyamoto, A.Minamida, Y.Nishimura, H.Okada, H.Uno, J.Matsumoto. *J. Med. Chem.*, **27**, 1543 (1984)
- D.Bouzard, P.Di Cesare, M.Essiz, J.P.Jacquet, P.Remuzon, A.Weber. *Rev. Infect. Dis.*, **11** (Suppl. 5), S912 (1989)
- L.Maftanova, D.V.Majtan. *Folia Microbiol. (Prague)*, **43**, 104 (1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 164873 (1998)
- A.Hostacka, E.Karellova. *Arzneim.-Forsch.*, **48**, 185 (1998)
- K.G.Naber, M.Well, K.Hollauer, D.Kirchbauer, W.Witte. *Chemotherapy (Basel)*, **44**, 77 (1998)
- Y.Kashida, M.Kato. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 2389 (1997)
- K.Kohno, M.Niwa, M.Nozaki, T.Uematsu, H.Fujimura. *Gen. Pharmacol.*, **29**, 767 (1997)
- K.E.Scheirer, N.P.Higgins. *J. Biol. Chem.*, **272**, 27202 (1997)
- D.Chadha, S.P.Agarwal. *Indian J. Pharm. Sci.*, **59**, 101 (1997)
- Пат. 1145258 Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu CN; *Chem. Abstr.*, **128**, 119695 (1998)
- M.E.Cavet, M.West, N.L.Nicholas. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 2693 (1997)

45. T.Kobayashi. *Nagoya-Shiritsu Daigaku Igakkai Zasshi*, **48**, 131 (1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 229117 (1998)
46. S.Sortino, G.De Guidi, S.Giuffrida, S.Monti, A.Velardita. *Photochem. Photobiol.*, **67**, 167 (1998)
47. A.A.El-Shanawani. *Chin. Pharm. J. (Taipei)*, **49**, 259 (1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 262040 (1998)
48. A.Hostacka. *Microbios*, **91**, 137 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 280745 (1998)
49. L.J.Martinez, R.H.Sik, C.F.Chignell. *Photochem. Photobiol.*, **67**, 399 (1998)
50. H.Xe, Y.Li, Z.Zhang. *Fenxi Shiyanshi*, **17**, 71 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 104685 (1999)
51. E.Fasani, A.Profumo, A.Albini. *Photochem. Photobiol.*, **68**, 666 (1998)
52. V.Majtan, L.Majtanova. *Microbios*, **95**, 117 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 136459 (1999)
53. M.D.Rose, J.Bygrave, G.W.F.Stubbings. *Analyst*, **123**, 2789 (1998)
54. S.-W.Sun, A.-C.Wu. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **22**, 281 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 158506 (1999)
55. C.Zhao, Y.Shen, L.Zhang. *Tongji Yike Daxue Xuebao*, **27**, 391 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 191842 (1999)
56. G.Zlotos, M.Oehlmann, P.Nickel, U.Holzgrabe. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **18**, 847 (1998)
57. T.Perez-Ruiz, C.Martinez-Lozano, A.Sanz, E.Bravo. *Chromatographia*, **49**, 419 (1999)
58. T.Takizawa, K.Hashimoto, N.Itoh, S.Yamashita, K.Owen. *Hum. Exp. Toxicol.*, **18**, 38 (1999)
59. G.Li, Q.Chen, S.Wang. *Zhongguo Kangshengsu Zazhi*, **25**, 124 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 2507 (2001)
60. G.De Guidi, S.Giuffrida, S.Monti, P.S.Pisu, S.Sortino, L.L.Costanzo. *Int. J. Photoenergy*, **13** (1999); *Chem. Abstr.*, **134**, 120779 (2001)
61. B.Hamel, N.Mottet, M.Audran, P.Costa, F.Bressole. *J. Antimicrob. Chemother.*, **46**, 993 (2000)
62. A.Blotz, L.Michel, A.Moysan, J.Blumel, L.Dubertret, J.H.Ahr, H.-W.Vohr. *J. Photochem. Photobiol., B*, **58**, 46 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 204371 (2001)
63. Z.Altkisar, G.Altiokka, M.Tuncel. *Acta Pharm. Turc.*, **43**, 47 (2001); *Chem. Abstr.*, **134**, 344686 (2001)
64. S.Sauvaigo, T.Douki, F.Odin, S.Caillat, J.-L.Ravant, J.Cadet. *Photochem. Photobiol.*, **73**, 230 (2001)
65. G.Ackermann, V.J.Tang, A.C.Rodloff, J.Silva. *J. Antimicrob. Chemother.*, **47**, 722 (2001)
66. P.-L.Wang, L.Chen, Y.-F.Fan. *J. AOAC Int.*, **84**, 684 (2001); *Chem. Abstr.*, **135**, 170895 (2001)
67. J.-Y.Fang, C.-T.Hwang, W.-T.Chiu, Y.-Y.Wang. *Int. J. Pharm.*, **219**, 61 (2001)
68. Пат. 413455 Еврона; *Chem. Abstr.*, **115**, 232216 (1991)
69. Пат. 5164402 США; *Chem. Abstr.*, **119**, 117227 (1993)
70. T.D.Gootz, K.E.Brighty, M.R.Anderson, B.J.Schmieder, S.L.Haskell, J.A.Sutcliffe, M.J.Castaldi, P.R.McGurik. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **19**, 235 (1994); *Chem. Abstr.*, **122**, 27600 (1995)
71. K.E.Brighty, M.J.Castaldi. *Synlett*, 1097 (1996)
72. R.A.Fromtling, R.A.Castaner. *Drugs Future*, **21**, 496 (1996)
73. M.M.Paris, S.M.Hickey, M.Trujillo, S.Shelton, G.H.McGracken. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, 1243 (1995)
74. E.J.Giamarellos-Bourboulis, P.Grecka, I.Galani, H.Gimarellou. *Clin. Drug Invest.*, **14**, 330 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 1833 (1998)
75. A.P.MacGowan, K.E.Bowker, H.A.Holt, M.Wootton, D.S.Reeves. *J. Antimicrob. Chemother.*, **40**, 503 (1997)
76. F.Marco, M.S.Barrett, R.N.Jones. *J. Antimicrob. Chemother.*, **40**, 605 (1997)
77. M.E.Ernst, E.Ernst, M.E.Klepser. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **54**, 2569 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 70299 (1998)
78. C.Y.Chan, D.S.C.Tsang, T.L.Chan, W.W.Yew, S.W.Cheung, A.F.B.Cheng. *Chemotherapy (Basel)*, **44**, 7 (1998)
79. D.G.Schick, H.N.Canawati, J.Z.Mongomerie. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **29**, 233 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 125717 (1998)
80. S.H.Zinner, D.Gilbert, M.N.Dudley. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 72 (1998)
81. J.Z.Montgomerie, D.G.Schick. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 188 (1998)
82. P.C.Fuchs, A.L.Barry, S.D.Brown. *J. Clin. Microbiol.*, **36**, 585 (1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 178043 (1998)
83. M.P.Montanari, M.Prenna, M.Mingoa, S.Ripa, P.E.Varaldo. *Chemotherapy (Basel)*, **44**, 85 (1998)
84. M.A.Visalli, S.Bajaksouzian, M.R.Jacobs, P.C.Appelbaum. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **30**, 61 (1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 202922 (1998)
85. R.B.Jones, J.Schwebke, E.M.Thorpe, Z.A.Dalu, P.Leone, R.B.Johnson. *Am. J. Med.*, **104**, 28 (1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 212763 (1998)
86. A.A.Firsov, A.A.Shevchenko, S.N.Vostrov, S.H.Zinner. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 659 (1998)
87. F.-J.Schmitz, J.Verhoef, A.Fluit, H.-P.Heinz, M.E.Jones. *J. Antimicrob. Chemother.*, **41**, 311 (1998)
88. M.C.Struwig, P.L.Botha, L.J.Chalkley. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 2752 (1998)
89. A.Gikas, I.Spyridaki, A.Psaroulaki, D.Kofterithis, Y.Tselentis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 2747 (1998)
90. J.Vincent, L.Dogolo, B.A.Baris, S.A.Willavize, R.Teng. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **17**, 427 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 20177 (1999)
91. G.Melnik, W.H.Schwesinger, R.Teng, L.C.Dogolo, J.Vincent. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **17**, 431 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 20215 (1999)
92. P.Leophonte, R.J.T.Baldwin, N.Pluck. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **17**, 434 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 20257 (1999)
93. B.O.Doherty, R.Danill. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **17**, 441 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 20258 (1999)
94. F.Tremolieres, F.De Kock, N.Pluck, R.Daniel. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **17**, 447 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 20259 (1999)
95. D.Williams, S.Hopkins. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **17**, 454 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 20260 (1999)
96. J.Garcia-de-Lomas, E.Millas, M.A.Loza, M.Bermejo, C.Gimeno, D.Navarro, S.Sanchez. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **17**, 420 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 32720 (1999)
97. K.Weiss, M.Laverdiere, C.Restieri. *J. Antimicrob. Chemother.*, **42**, 523 (1998)
98. D.Pontani, H.Washton, S.Bouchillon, J.Johnson. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **17**, 413 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 35538 (1999)
99. E.J.Giamarellos-Bourboulis, H.Sambatakou, P.Grecka, H.Giamarellon. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **17**, 657 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 35542 (1999)
100. A.A.Firsov, S.N.Vostrov, A.A.Shevchenko, Yu.A.Portnov, S.H.Zinner. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 2841 (1998)
101. A.Bauernfeind, R.Jungwirth. *Chemother J.*, **7**, 86 (1998)
102. H.Seifert. *Zentralbl. Bakteriologie*, **288**, 509 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 122059 (1999)
103. R.N.Jones, M.A.Pfaller, G.V.Doern. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **32**, 119 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 136444 (1999)
104. H.D.Isenberg, P.Alperstein, K.France. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **32**, 115 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 136443 (1999)
105. U.Holzgrabe, P.Heisig. *Pharm. Unserer Zeit.*, **28**, 30 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 148159 (1999)
106. Y.S.Kim, Q.Lin, L.L.Chow, H.F.Chambers, M.G.Täuber. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 3325 (1998)
107. K.G.Naber, D.Adam. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **10**, 255 (1998)
108. S.Bomparde, L.Ferrante, L.Leone, S.Ripa. *Chromatographia*, **49**, 185 (1999)
109. R.N.Jones, M.L.Beach, M.A.Pfaller, G.V.Doern. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **32**, 247 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 234558 (1999)
110. J.A.Weigelt. *Am. J. Surg.*, **176**, 4S (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 246133 (1999)
111. B.A.Lipsky, C.A.Baker. *Clin. Infect. Dis.*, **28**, 352 (1999)
112. J.Vincent, R.Teng, D.K.Dalvie, H.L.Friedman. *Am. J. Surg.*, **176**, 8S (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 246259 (1999)
113. E.Melnik, W.H.Schwesinger, L.C.Dogolo, R.Teng, J.Vincet. *Am. J. Surg.*, **176**, 14S (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 246373 (1999)

114. M.G.Martines, M.Maccato, C.Van Hook, J.Vincent. *Am. J. Surg.*, **176**, 18S (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 246374 (1999)
115. P.E.Donahue, D.L.Smith, A.E.Yellin, S.J.Mintz. *Am. J. Surg.*, **176**, 53S (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 246376 (1999)
116. S.Roy, D.Hemsel, S.Gordon, D.Godwin, M.Pearlman, D.Luke. *Am. J. Surg.*, **176**, 62S (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 246377 (1999)
117. S.Roy, W.Koltun, A.Chatwani, M.G.Martens, R.Dittrich, D.R.Luke. *Am. J. Surg.*, **176**, 67S (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 246378 (1999)
118. D.J.Williams, S.Hopkins. *Am. J. Surg.*, **176**, 74S (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 246379 (1999)
119. I.Trujillano-Martin, E.Garcia-Sánchez, I.M.Martinez, M.J.Fresnadillo, J.E.Garcia-Sanchez, J.A.Garcia-Rodriguez. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 194 (1999)
120. J.H.Jorgensen, L.M.Weigel, M.J.Ferraro, J.M.Swenson, F.C.Tenover. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 329 (1999)
121. H.Fukuda, K.Hiramatsu. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 410 (1999)
122. M.E.Jones, M.R.Visser, M.Klootwijk, P.Heisig, J.Verhoef, F.-J.Schmitz. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 421 (1999)
123. E.Varon, C.Janoir, M.-D.Kitzis, L.Gutmann. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 302 (1999)
124. O.Manzor, J.Pawlak, L.Saravolatz. *J. Antimicrob. Chemother.*, **43**, 31 (1999)
125. J.M.Entenza, J.Vouillamoz, M.P.Glauser, P.Moreillon. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 77 (1999)
126. L.O.Clara, M.A.Biglica. *Medicina (Buenos Aires)*, **59**, 17 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 290996 (1999)
127. P.C.Fuchs, A.L.Barry, S.D.Brown. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **33**, 33 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 293838 (1999)
128. M.A.Cohen, M.D.Huband. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **33**, 43 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 293839 (1999)
129. L.Martinez-Martinez, F.Fernández, E.J.Perea. *J. Antimicrob. Chemother.*, **43**, 277 (1999)
130. M.A.Croco, D.J.Biedenbach, M.A.Pfaller, G.V.Doern, R.N.Jones. *J. Antimicrob. Chemother.*, **42**, 672 (1998)
131. L.Martinez-Martinez, F.Fernández, A.I.Suárez, E.J.Perea. *J. Antimicrob. Chemother.*, **43**, 227 (1999)
132. A.A.Firsov, S.N.Vostrov, O.V.Kononenko, S.H.Zinner, Yu.A.Portnov. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 498 (1999)
133. J.A.Orden, J.A.Ruiz-Santa-Quiteria, S.Garcia, D.Cid, R.de la Fuente. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 510 (1999)
134. E.Hershberger, J.R.Aeschlimann, T.Moldovan, M.J.Rybak. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 717 (1999)
135. M.O'Brien, T.Quach, D.Gilbert. *Clin. Microbiol. Infect.*, **5**, 12 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 322829 (1999)
136. C.H.M.Van Nispen, A.I.M.Hoepelman, M.Rozenberg-Araska, J.Verhoef, L.Purkins, S.A.Willarize. *Am. J. Surg.*, **176**, 27S (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 332320 (1999)
137. J.Vincet, R.Teng, S.M.Pelletier, S.A.Willavize, H.L.Friedman. *Am. J. Surg.*, **176**, 28S (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 342862 (1999)
138. J.Vincent, T.Hunt, R.Teng, L.Robarge, S.A.Willavize, H.L.Friedman. *Am. J. Surg.*, **176**, 32S (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 332830 (1999)
139. A.B.Onderdonk. *Am. J. Surg.*, **176**, 39S (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 332321 (1999)
140. R.D.Snyder, C.S.Cooper. *Photochem. Photobiol.*, **69**, 288 (1999)
141. R.Hakenbeck. In *The 1st International Moxifloxacin Symposium*, Berlin, 1999. P. 21; *Chem. Abstr.*, **133**, 1498 (2000)
142. G.L.Mandell, E.J.Coleman. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 2561 (2000)
143. A.King, J.May, G.French, I.Phillips. *J. Antimicrob. Agents*, **45** (Suppl. S1), 1 (2000)
144. J.Broskey, K.Coleman, M.N.Gwynn, L.McCloskey, C.Traini, L.Voelker, R.Warren. *J. Antimicrob. Agents*, **45** (Suppl. S1), 95 (2000)
145. R.N.Jones, L.M.Deshpande, M.E.Erwin, M.S.Barrett, M.L.Beach. *J. Antimicrob. Agents*, **45** (Suppl. S1), 67 (2000)
146. C.Armbruster, B.Robibaro, A.Griesmacher, H.Vorbach. *J. Antimicrob. Chemother.*, **45**, 533 (2000)
147. B.Heinemann, H.Wisplinghoff, M.Edmond, H.Seifert. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 2211 (2000)
148. D.R.Snydman, N.V.Jacobus, L.A.McDermott, S.E.Supran. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 1710 (2000)
149. J.L.M.Bellido, F.J.S.Hernandez, M.N.G.Zufiaure, J.A.Garcia-Rodriguez. *J. Antimicrob. Chemother.*, **46**, 334 (2000)
150. G.G.Zhanel, J.A.Karlowsky, D.E.Low, D.J.Daryl. *J. Antimicrob. Chemother.*, **45**, 655 (2000)
151. L.M.Ednoba, K.L.Credito, M.Khantipong, M.R.Jacobs, P.C.Appelbaum. *J. Antimicrob. Chemother.*, **45**, 633 (2000)
152. A.E.J.M.van der Bogaard, N.London, E.E.Stobberingh. *J. Antimicrob. Chemother.*, **45**, 663 (2000)
153. I.Morrissey, J.T.George. *J. Antimicrob. Chemother.*, **45** (Suppl. S1), 107 (2000)
154. E.Swiatlo, E.Moore, J.Watt, L.S.McDaniel. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **15**, 73 (2000)
155. L.C.Preheim, C.Laurel, J.Martha, M.U.Snitily. *Infect. Dis. Ther.*, **23** (2000); *Chem. Abstr.*, **133**, 83907 (2000)
156. A.Lubasch, I.Keller, K.Borner, P.Koeppel, H.Lode. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 2600 (2000)
157. E.Hershberger, E.A.Coyle, G.W.Koatz, M.J.Zervos, M.J.Rybak. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 1921 (2000)
158. A.M.Sugar, X.-P.Lin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 2004 (2000)
159. R.Gozalbes, M.Brun-Pascaud, R.Garzia-Domenech, J.Galvez, P.-M.Girard, J.-P.Doucet, F.Derouin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 2771 (2000)
160. M.Tanaka, H.Tunoe, O.Mochida, A.Kanayama, T.Saika, I.Kobayashi, S.Naito. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **38**, 109 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 97689 (2001)
161. J.C.McNabb, R.Quintiliani, C.H.Nightingale, D.P.Nicolau. *Chemotherapy (Basel)*, **46**, 389 (2000)
162. L.E.T.Stearne, C.Kooi, W.H.F.Goessens, I.A.J.M.Bakker-Woudenberg, I.C.Gyssens. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 243 (2001)
163. C.M.Bébér, O.Grau, A.Charron, H.Renaudin, D.Gruson, C.Bébér. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 2719 (2000)
164. O.J.Yoin-Lambert, M.Michea-Hamzehpour, T.Kohler, F.Chau, F.Faurisson, S.Dantrey, C.Vissuzaine, C.Carbon, J.-C.Pechere. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 571 (2001)
165. Пат. 6184380 CIII A; *Chem. Abstr.*, **134**, 147591 (2001)
166. P.C.Fuchs, A.L.Bary, S.D.Brown. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **38**, 243 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 190590 (2001)
167. D.B.Hoellman, L.M.Kelly, M.R.Jacobs, P.C.Appelbaum. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 589 (2001)
168. G.Garcia-Calvo, A.Molleja, M.J.Giménez, A.Parra, E.Nieto, C.Ponte, L.Aguilar, F.Soriano. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 608 (2001)
169. S.M.Zakeri, H.Meyer, G.Meinhardt, W.Reinishi, K.Schrattbauer, M.Knoefler, L.H.Block. *Immunopharmacology*, **48**, 27 (2000)
170. I.Morrissey, J.T.George. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **17**, 33 (2001)
171. M.Takahata, M.Shimakura, R.Hori, K.Kizawa, Y.Todo, S.Minami, Y.Watanabe, N.Narita. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 312 (2001)
172. J.C.Rodriguez, F.Linares, G.Royo. *Chemotherapy (Basel)*, **47**, 39 (2001)
173. M.B.Kays, M.Conkin. *Pharmacotherapy*, **20**, 1310 (2000)
174. G.Kronvall, M.Rylander, M.Waldere, L.Lind-Brandberg, P.Larsson, S.Tornqvist, T.Monsen. *Scand. J. Infect. Dis.*, **31**, 573 (1999); *Chem. Abstr.*, **134**, 97420 (2001)
175. D.S.Burgess, R.W.Hastings. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **38**, 37 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 97677 (2001)
176. J.C.Shobha, T.R.Kumar, N.Deivanayagam, R.B.Singh, P.Waghay, P.A.Babu, J.Bhaduri, C.C.Sekhar. *Clin. Drug Invest.*, **20**, 95 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 157225 (2001)
177. J.M.Blondeau, X.Zhao, G.Hansen, K.Drlica. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 433 (2001)
178. T.R.Shultz, J.W.Tapsall, P.A.White. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 734 (2001)
179. E.Fernandez-Moreira, D.Balas, I.Gonzalez, A.G.de la Campa. *Microb. Drug Resist. (Larchmont, NY)*, **6**, 259 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 322468 (2001)
180. D.Jonas, I.Engels, C.Friedhoff, B.Spitzmüller, F.D.Daschner, U.Frank. *J. Antimicrob. Chemother.*, **47**, 147 (2001)
181. C.Heer, K.Stuerz, R.R.Reinhart, M.Mader, R.Nau. *Infection (Munich)*, **28**, 13 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 338095 (2001)
182. M.Klepser, E.J.Ernst, C.R.Petzold, P.Rhomberg, G.V.Doern. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 673 (2001)

183. H.W.Horowitz, T.-C.Hsieh, M.E.Aguero-Rosenfeld, F.Kalantarpour, I.Chowdhury, G.P.Wormser, J.M.Wu. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 786 (2001)
184. D.N.Gilbert, S.E.Kohlhepp, K.A.Slama, G.Grunkemeier, G.Lewis, R.J.Dworkin, S.E.Slaughter, J.E.Leggett. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 883 (2001)
185. J.C.Fung-Tomc, B.Minassian, B.Kolek, E.Huczko, L.Aleksunes, T.Stickle, T.Washo, E.Gradelski. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 3351 (2000)
186. K.-T.Luh, P.-R.Hsueh, L.-J.Teng, H.-J.Pan, Y.-C.Chen, J.-J.Lu, J.-J.Wu, S.-W.Ho. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 3374 (2000)
187. K.E.Aldridge, D.Ashcraft, K.Cambre, C.L.Pierson, S.G.Jenkins, J.E.Rosenblatt. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 1238 (2001)
188. A.Granl, J.Castaner. *Drugs Future*, **23**, 1199 (1998)
189. J.Matsumoto, J.Nakano, T.Miyamoto, T.Hirose, A.Minamida, H.Egawa, Y.Nishimura, K.Chiba, H.Okada. In *Proceedings of the 14th International Congress on Chemotherapy*, Univ. Tokyo Press, Tokyo, 1985; *Chem. Abstr.*, **106**, 2758 (1987)
190. D.Bouzaard, P.Di Cesare, M.Essiz, J.P.Jacquet, B.Ledoussal, P.Remuzon, R.E.Kessler, J.Fung-Tomc. *J. Med. Chem.*, **35**, 518 (1992)
191. P.Remuzon, D.Bouzaard, P.Di Cesare, C.Dussy, J.P.Jacquet, A.Jaegly. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 985 (1992)
192. P.Remuzon, D.Bouzaard, C.Guioil, J.P.Jacquet. *J. Med. Chem.*, **35**, 2898 (1992)
193. D.Bouzaard, P.Di Cesare, P.Hoffmann, J.Fung-Tomc, R.Kessler. *Drugs Exp. Clin. Res.*, **18**, 291 (1992); *Chem. Abstr.*, **119**, 62461 (1993)
194. J.Kim, Y.H.Yoon, I.H.Cho, J.M.Lee, K.Lee, J.H.Kim, K.H.Hong. *Korean J. Med. Chem.*, **6**, 183 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, 186005 (1997)
195. C.Y.Hong, Y.K.Kim, J.H.Chang, S.H.Kim, H.Choi, D.H.Nam, Y.Z.Kim, J.H.Kwak. *J. Med. Chem.*, **40**, 3584 (1997)
196. C.Y.Hong, Y.K.Kim, J.H.Kwak. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 221 (1998)
197. R.Singh, R.Fathi-Afshar, G.Thomas, M.P.Singh, F.Higashitani, A.Hyodo, N.Unemi, R.G.Micetich. *Eur. J. Med. Chem.*, **33**, 697 (1998)
198. L.J.V.Piddock, M.Jhonson, V.Ricci, S.L.Hill. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 2956 (1998)
199. J.W.Babich, R.H.Rubin, W.A.Graham, R.A.Wilkinson, J.Vincent, A.J.Fishman. *Nucl. Med. Biol.*, **23**, 995 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, 128755 (1997)
200. M.G.Cormican, R.N.Jones. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 204 (1997)
201. Пат. 9425 Европа; *Chem. Abstr.*, **93**, 168305 (1980)
202. Пат. 27752 Европа; *Chem. Abstr.*, **95**, 150631 (1981)
203. Пат. 2496663 Франция; *Chem. Abstr.*, **98**, 53859 (1983)
204. Пат. 2500833 Франция; *Chem. Abstr.*, **98**, 107273 (1983)
205. Пат. 2531084 Франция; *Chem. Abstr.*, **101**, 55088 (1984)
206. Пат. 59227887 Япония; *Chem. Abstr.*, **103**, 22618 (1985)
207. Пат. 60172981 Япония; *Chem. Abstr.*, **104**, 88622 (1986)
208. Пат. 3514076 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **104**, 129888 (1986)
209. Пат. 4550104 США; *Chem. Abstr.*, **104**, 168455 (1986)
210. Пат. 154 878 Индия; *Chem. Abstr.*, **104**, 224882 (1986)
211. Пат. 3426486 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **105**, 172310 (1986)
212. Пат. 61148179 Япония; *Chem. Abstr.*, **105**, 226520 (1986)
213. Пат. 904086 Бельгия; *Chem. Abstr.*, **105**, 208850 (1986)
214. Пат. 191451 Европа; *Chem. Abstr.*, **105**, 226521 (1986)
215. Пат. 61126082 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 4995 (1987)
216. Пат. 61137885 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 4996 (1987)
217. Пат. 61282382 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 156450 (1987)
218. Пат. 61152682 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 39861 (1987)
219. Пат. 6284085 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 134294 (1987)
220. Пат. 4767762 США; *РЖХим.*, 120124П (1989)
221. WO PCT 8802627; *Chem. Abstr.*, **110**, 57646 (1989)
222. Пат. 312794 Европа; *Chem. Abstr.*, **111**, 194747 (1989)
223. Пат. 01106886 Япония; *Chem. Abstr.*, **111**, 232778 (1989)
224. Пат. 321191 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 77161 (1990)
225. Пат. 4880814 США; *Chem. Abstr.*, **112**, 235280 (1990)
226. Пат. 4120646 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **118**, 233894 (1993)
227. WO PCT 9222550; *Chem. Abstr.*, **118**, 233896 (1993)
228. WO PCT 9313090; *Chem. Abstr.*, **120**, 164147 (1994)
229. Пат. 4303657 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **121**, 179620 (1994)
230. WO PCT 9633992; *Chem. Abstr.*, **126**, 47118 (1997)
231. Пат. 19519822 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **126**, 104101 (1997)
232. WO PCT 9700268; *Chem. Abstr.*, **126**, 157823 (1997)
233. Пат. 0912546 Япония; *Chem. Abstr.*, **126**, 199451 (1997)
234. WO PCT 9708191; *Chem. Abstr.*, **126**, 251417 (1997)
235. WO PCT 9711068; *Chem. Abstr.*, **126**, 305587 (1997)
236. Пат. 2095809 Испания; *Chem. Abstr.*, **127**, 135786 (1997)
237. WO PCT 9731919; *Chem. Abstr.*, **127**, 262605 (1997)
238. Пат. 5663181 США; *Chem. Abstr.*, **127**, 262666 (1997)
239. Пат. 09288105 Япония; *Chem. Abstr.*, **128**, 32133 (1998)
240. Пат. 811613 Европа; *Chem. Abstr.*, **128**, 61434 (1998)
241. Пат. 1007568 Япония; *Chem. Abstr.*, **128**, 93222 (1998)
242. WO PCT 9802431; *Chem. Abstr.*, **128**, 140620 (1998)
243. WO PCT 9818795; *Chem. Abstr.*, **128**, 321632 (1998)
244. WO PCT 9823592; *Chem. Abstr.*, **129**, 41087 (1998)
245. Пат. 5776944 США; *Chem. Abstr.*, **129**, 122580 (1998)
246. Пат. 10330205 Япония; *Chem. Abstr.*, **130**, 91663 (1999)
247. WO PCT 9900393; *Chem. Abstr.*, **130**, 110281 (1999)
248. Пат. 1112278 Япония; *Chem. Abstr.*, **130**, 124998 (1999)
249. Пат. 5869670 США; *Chem. Abstr.*, **130**, 168355 (1999)
250. WO PCT 9906430; *Chem. Abstr.*, **130**, 168660 (1999)
251. WO PCT 9907682; *Chem. Abstr.*, **130**, 182367 (1999)
252. WO PCT 9907706; *Chem. Abstr.*, **130**, 182368 (1999)
253. WO PCT 9910351; *Chem. Abstr.*, **130**, 196646 (1999)
254. WO PCT 9907704; *Chem. Abstr.*, **130**, 196577 (1999)
255. Пат. 1160578 Япония; *Chem. Abstr.*, **130**, 223178 (1999)
256. WO PCT 0037467; *Chem. Abstr.*, **133**, 74014 (2000)
257. WO PCT 0117961; *Chem. Abstr.*, **134**, 220700 (2001)
258. Пат. 1057828 Европа; *Chem. Abstr.*, **134**, 21491 (2001)
259. WO PCT 0118002; *Chem. Abstr.*, **134**, 222702 (2001)
260. WO PCT 0130779; *Chem. Abstr.*, **134**, 326520 (2001)
261. WO PCT 0136408; *Chem. Abstr.*, **135**, 5534 (2001)
262. WO PCT 0132655; *Chem. Abstr.*, **134**, 353259 (2001)
263. G.J.Lesher, E.J.Froelich, M.D.Greutt, J.H.Bailey, R.P.Brundage. *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 1063 (1962)
264. Пат. 612258 Бельгия; *Chem. Abstr.*, **58**, 7953 (1963)
265. R.J.Rowbury, M.Goodson. *J. Appl. Microbiol.*, **85**, 615 (1998)
266. H.Aijima, H.Nagata, K.Tanaka, H.Hoshi, M.Itagaki, T.Ryouke, Y.D.Xu. *Nichidai Igaku Zasshi*, **57**, 327 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 20249 (1999)
267. V.R.Bari, U.J.Dhorda, M.Sandareson. *Anal. Chim. Acta*, **376**, 221 (1998)
268. L.Martinez, C.F.Chighele. *J. Photochem. Photobiol., B*, **45**, 51 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 78008 (1999)
269. Y.Hiraku, H.Ito, S.Kawanishi. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **251**, 466 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 47297 (1999)
270. E.Dahan-Grobgeld, Z.Livneh, A.F.Maretzek, S.Polak-Charcon, Z.Eichenbaum, H.Degani. *J. Biol. Chem.*, **273**, 30232 (1998)
271. I.D.Meras, T.G.Diaz, F.S.Lopez, M.I.R.Caceres. *J. Chromatogr., B*, **718**, 135 (1998)
272. C.D.Miranda, G.Castillo. *Sci. Total Environ.*, **224**, 167 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 172527 (1999)
273. A.F.Youssef, F.A.Omar, H.A.Elsherief, G.E.D.A.A.Abuo-Rahma. *Bull. Pharm. Sci., Assuit Univ.*, **21**, 15 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 182379 (1999)
274. Y.Xu, H.Huang, H.Shen. *Fenxi Huaxue*, **26**, 1494 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 191399 (1999)
275. C.H.-L.Corre, P.Y.Donno, M.Bonnier, M.F.Travert, A.Lacourt, J.L.Avril. *Pathol. Biol.*, **46**, 587 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 207186 (1999)
276. M.-L.Wang, S.-C.Chen, S.C.Kuo. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **22**, 771 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 227833 (1999)
277. L.J.V.Piddock, Y.-F.Jin, V.Ricci, A.E.Asuquo. *J. Antimicrob. Chemother.*, **43**, 61 (1999)
278. M.Cormican, D.Morris, G.Corbett-Feeny, J.Flinn. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **32**, 317 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 279157 (1999)

279. P.A.Borrow, M.A.Lovell, G.Szmolleny, C.K.Murphy. *Avian Pathol.*, **27**, 586 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 291110 (1999)
280. M.-L.Wang, S.-C.Chen, S.-C.Kuo. *Chin. Pharm. J. (Taipei)*, **50**, 313 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 324437 (1999)
281. J.Li, J.Zhang, R.Lin, Q.Yu, W.Cao. *Beijing Huagong Daxue Xuebao*, **27**, 85 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 246861 (2001)
282. L.-F.Capitan-Vallvey, O.M.A.Al-Barbarawi, M.A.Osma, M.D.Fernandez-Ramos, R.Avidad, V.R.Gonzalez. *Analyst*, **125**, 2000 (2000)
283. A.Pomeranz, A.El-Khayam, Z.Korzets, O.J.Kessler, L.Godfrey, B.Katz, B.Wolach. *J. Urol. (Baltimore)*, **164**, 1070 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 125574 (2001)
284. Y.Hiraku, S.Kawanishi. *Arch. Biochem. Biophys.*, **382**, 211 (2000)
285. B.B.Kachro. *Chromatography (Basel)*, **47**, 97 (2001)
286. C.Bakermans, E.L.Madsen. *J. Microbiol. Methods*, **43**, 81 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 344110 (2001)
287. S.Yamanaka, M.Ishihara, J.Sugigama. *Celulose (Dordrecht)*, **7**, 213 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 368420 (2001)
288. H.Deng, H.Zhang, J.Zhang, M.Lin. *Fenxi Huaxue*, **29**, 306 (2001); *Chem. Abstr.*, **135**, 40334 (2001)
289. F.Kasnya, M.Hiasa, Y.Kawai, K.Igarashi, M.Fukui. *Biochem. Pharmacol.*, **62**, 363 (2001)
290. C.Pope, M.Ayroud, G.Ollis, M.Chirino-Trejo, N.Smart, S.Quessy, P.Michel. *Microb. Drug Resist. (Larchmont, NY)*, **7**, 197 (2001); *Chem. Abstr.*, **135**, 269931 (2001)
291. H.J.Linde, M.Schmidt, E.Fuchs, U.Reischl, H.-H.Niller, N.Lenh. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**, 1553 (2001)
292. K.Buyukguzel. *J. Econ. Entomol.*, **94**, 21 (2001); *Chem. Abstr.*, **135**, 253176 (2001)
293. J.S.Lee, Y.J.Jung, M.J.Doh, J.M.Kim. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **27**, 331 (2001); *Chem. Abstr.*, **135**, 293823 (2001)
294. M.S.Y.Khan, P.Raghuvanshi. *Indian J. Chem., Sect. B*, **40**, 530 (2001)
295. J.Szych, A.Cieslik, J.Paciorek, S.Kaluzewski. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **18**, 37 (2001)
296. R.K.Singh. *Indian J. Exp. Biol.*, **39**, 818 (2001); *Chem. Abstr.*, **135**, 315768 (2001)
297. Пат. 10298204 Япония; *Chem. Abstr.*, **130**, 39984 (1999)
298. Пат. 2324242 Англия; *Chem. Abstr.*, **130**, 134169 (1999)
299. Пат. 1146762 Япония; *Chem. Abstr.*, **130**, 234607 (1999)
300. WO PCT 9917791; *Chem. Abstr.*, **130**, 278956 (1999)
301. Пат. 5179093 США; *РЖХим.*, 9038П (1994)
302. Пат. 4810708 США; *РЖХим.*, 50105П (1990)
303. Пат. 4988705 США; *РЖХим.*, 15096П (1992)
304. Пат. 5116840 США; *РЖХим.*, 20041П (1993)
305. Пат. 5126352 США; *РЖХим.*, 5070П (1994)
306. D.Hesk, T.Duelfer, S.Hickey, D.Hochman, D.Koharski, P.McNamara, S.Saluja. *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **34**, 680 (1994)
307. R.J.Friary, M.Spangler, R.Osterman, L.Sculman. *Chirality*, **8**, 364 (1996)
308. Ю.М.Воловенко, А.Г.Немазанний, Ф.С.Бабищев. *Укр. хим. журн.*, **51**, 750 (1985)
309. R.Friary, J.H.Schwerdt, V.Seidl, F.J.Villani. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 189 (1990)
310. Пат. 4859669 США; *Chem. Abstr.*, **112**, 77165 (1990)
311. Пат. 4996212 США; *Chem. Abstr.*, **115**, 71570 (1991)
312. E.A.Mohamed, R.M.Abdel-Rahman, Z.El-Gendy, M.M.Ismail. *J. Indian Chem. Soc.*, **71**, 765 (1994)
313. E.A.Mohamed, R.M.Abdel-Rahman, Z.El-Gendy, M.M.Ismail. *J. Serb. Chem. Soc.*, **58**, 1003 (1993)
314. K.Chen, S.-C.Kuo, M.-C.Hsieh, A.Mauger, C.M.Lin, E.Hamel, K.-H.Lee. *J. Med. Chem.*, **40**, 2266 (1997)
315. K.Chen, S.-C.Kuo, M.-C.Hsieh, A.Mauger, C.M.Lin, E.Hamel, K.-H.Lee. *J. Med. Chem.*, **40**, 3049 (1997)
316. K.Mogilaiah, K.R.Reddy, K.V.Reddy, B.Sreenivasulu. *J. Indian Chem. Soc.*, **63**, 345 (1986)
317. K.R.Reddy, K.Mogilaiah, B.Sreenivasulu. *J. Indian Chem. Soc.*, **61**, 888 (1984)
318. K.V.Reddy, M.K.Vijayender, B.Sreenivasulu. *J. Indian Chem. Soc.*, **63**, 443 (1986)
319. K.R.Reddy, K.Mogilaiah, B.Sreenivasulu. *J. Indian Chem. Soc.*, **63**, 984 (1986)
320. K.R.Reddy, K.Mogilaiah, B.Sreenivasulu. *J. Indian Chem. Soc.*, **64**, 193 (1987)
321. K.R.Reddy, R.G.Rao, K.Mogilaiah, B.Sreenivasulu. *J. Indian Chem. Soc.*, **64**, 443 (1987)
322. K.R.Reddy, M.K.Rajendar, B.Sreenivasulu. *J. Indian Chem. Soc.*, **64**, 709 (1987)
323. K.R.Reddy, K.Mogilaiah, B.Sreenivasulu. *Indian J. Chem., Sect. B*, **28**, 362 (1989)
324. T.M.Chary, K.Mogilaiah, B.Sreenivasulu. *J. Indian Chem. Soc.*, **64**, 488 (1987)
325. G.R.Rao, K.Mogilaiah, K.R.Reddy, B.Sreenivasulu. *J. Indian Chem. Soc.*, **64**, 710 (1987)
326. G.R.Rao, K.Mogilaiah, B.Sreenivasulu. *Indian J. Pharm. Sci.*, **51**, 182 (1989)
327. R.G.Rama, K.Mogilaiah, B.Sreenivasulu. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **54**, 1716 (1989)
328. R.K.Rajendar, K.Mogilaiah, B.Sreenivasulu. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **53**, 643 (1988)
329. K.Agarwal. *J. Indian Chem. Soc.*, **68**, 85 (1991)
330. D.H.Lorne, R.G.Gedir, E.M.Hawes, D.G.Wibberley. *Eur. J. Med. Chem.*, **20**, 381 (1985)
331. E.E.Fenlon, T.J.Murray, M.H.Baloga, S.C.Zimmerman. *J. Org. Chem.*, **58**, 6625 (1993)
332. X.C.Wang, H.N.C.Wong, T.C.W.Mak. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5833 (1987)
333. X.C.Wang, H.N.C.Wong. *Tetrahedron*, **51**, 6941 (1995)
334. E.Desarbre, J.Y.Merour. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1995 (1994)
335. R.P.Thumel, Y.Jahng. *J. Org. Chem.*, **50**, 2407 (1985)
336. G.Mehta, C.Prabhakar, N.Radmaja, M.A.Viswamitra. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1747 (1992)
337. J.M.Quintela, J.Vilar, C.Peinador, C.Veiga, V.Ojea. *Heterocycles*, **41**, 1001 (1995)
338. J.M.Quintela, R.M.Arcas, C.Veiga, C.Peinador, J.Vilar, V.Ojea. *Heterocycles*, **43**, 53 (1996)
339. V.Ojea, C.Peinador, J.M.Quintela. *Synthesis*, 798 (1992)
340. V.Ojea, C.Peinador, J.Vilar, J.M.Quintela. *Synthesis*, 152 (1993)
341. Пат. 60112790 Япония; *Chem. Abstr.*, **103**, 196067 (1985)
342. Пат. 60126284 Япония; *Chem. Abstr.*, **104**, 50861 (1986)
343. Пат. 2567520 Франция; *Chem. Abstr.*, **105**, 208847 (1986)
344. Пат. 2592649 Франция; *Chem. Abstr.*, **108**, 112422 (1988)
345. Пат. 2592652 Франция; *Chem. Abstr.*, **108**, 112423 (1988)
346. Пат. 2592651 Франция; *Chem. Abstr.*, **108**, 112424 (1988)
347. Пат. 2592650 Франция; *Chem. Abstr.*, **108**, 112425 (1988)
348. Пат. 2650279 Франция; *Chem. Abstr.*, **114**, 62083 (1991)
349. Пат. 3907938 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **114**, 122342 (1991)
350. WO PCT 9412499; *Chem. Abstr.*, **121**, 179567 (1994)
351. Пат. 0670320 Европа; *РЖХим.*, 1068П (1997)
352. Пат. 2641783 Франция; *РЖХим.*, 10061П (1991)
353. R.A.Mekheimer. *Synthesis*, 103 (2001)
354. G.R.Rao, K.Mogilaiah, B.Sreenivasulu. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **54**, 1716 (1989)
355. K.Mogilaiah, R.B.Rao. *Indian J. Chem., Sect. B*, **40**, 713 (2001)
356. Y.Hsiao, N.R.Rivera, N.Yasuda, D.L.Huges, P.J.Reider. *Org. Lett.*, **3**, 1101 (2001)
357. P.L.Ferrarini, C.Mori, G.Primofiore, L.Galzolari. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 881 (1990)
358. B.D.Schober, T.Kappe. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1231 (1998)
359. L.W.Deady, D.M.Werden. *Synth. Commun.*, **17**, 319 (1987)
360. A.Da Settimo, P.L.Ferrarini, C.Mori, G.Primofiore, A.Subissi. *Farmaco*, **41**, 926 (1986)
361. П.В.Барлин, В.-Л.Тан. *Aust. J. Chem.*, **37**, 1065 (1984)
362. Пат. 3907937 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **114**, 81808 (1991)
363. Пат. 3644825 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **109**, 170409 (1988)
364. T.R.Kelly, G.J.Bridger, C.Zhao. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8024 (1990)
365. I.Hermecz, A.Horvath. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 559 (1992)
366. F.Trecourt, F.Marsais, T.Gungor, G.Queguier. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2409 (1990)
367. C.J.Chandler, L.W.Deady, J.A.Reiss, V.Tzimos. *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 1017 (1982)
368. B.E.Bayoumy, S.El-Bahaie, S.El-Feky. *Pol. J. Chem.*, **65**, 1265 (1991)

369. A.A.Santilli, A.C.Scotese, R.F.Bauer, S.C.Bell. *J. Med. Chem.*, **30**, 2270 (1987)
370. P.L.Nyce, M.Steinman. *Synthesis*, 571 (1991)
371. Пат. 4492702 США; *Chem. Abstr.*, **100**, 121036 (1984)
372. Пат. 4684727 США; *Chem. Abstr.*, **106**, 213924 (1987)
373. Пат. 4551463 США; *РЖХим.*, 12О142П (1986)
374. Пат. 4596809 США; *РЖХим.*, 7О118П (1987)
375. Пат. 4632923 США; *РЖХим.*, 20О131П (1987)
376. Пат. 4628055 США; *РЖХим.*, 17О131П (1987)
377. Пат. 4652564 США; *РЖХим.*, 1О125П (1988)
378. Пат. 4775524 США; *РЖХим.*, 16О47П (1989)
379. Пат. 4782067 США; *РЖХим.*, 17О88П (1989)
380. Пат. 4897487 США; *РЖХим.*, 6О62П (1991)
381. Пат. 4916131 США; *РЖХим.*, 6О50П (1991)
382. Пат. 5037826 США; *РЖХим.*, 2О98П (1993)
383. Пат. 5079360 США; *РЖХим.*, 7О67П (1993)
384. Пат. 5180823 США; *РЖХим.*, 11О34П (1994)
385. M.Seada, M.-A.El-Behairy, H.Jahine, F.Hanafy. *Oriental. J. Chem.*, **5**, 273 (1989)
386. S.M.Fahmy, R.M.Mohareb. *Tetrahedron*, **42**, 687 (1986)
387. R.M.Mohareb, S.M.Fahmy. *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.*, **41**, 105 (1986)
388. J.L.Chen, W.Steiglich. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 909 (1993)
389. Пат. 430485 Европа; *Chem. Abstr.*, **115**, 136078 (1991)
390. G.M.Coppola, J.D.Fraser, G.E.Hardtmann, M.J.Shapiro. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 193 (1985)
391. T.Kuroda, F.Suzuki. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 2029 (1991)
392. T.Kuroda, F.Suzuki, T.Tamura, K.Ohmori, H.Hosoe. *J. Med. Chem.*, **35**, 1130 (1992)
393. F.Suzuki, T.Kuroda, T.Tamura, S.Sato, K.Ohmori, S.Ichikawa. *J. Med. Chem.*, **35**, 2863 (1992)
394. A.L.Zografos, C.A.Mitsos, O.Igglessi-Markopoulou. *J. Org. Chem.*, **66**, 4413 (2001)
395. M.H.Sherlock, J.J.Kaminski, W.C.Tom, J.F.Lee, S.-C.Wong, W.Kreutner, R.W.Brayant, A.T.McPhail. *J. Med. Chem.*, **31**, 2108 (1988)
396. T.Duefler, D.Gala. *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **29**, 651 (1991)
397. W.Kreutner, J.Sherwood, S.Sehring, C.Rizzo, R.W.Chapman, M.I.Siegel, R.W.Egan. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **247**, 997 (1988)
398. D.J.Bliethyn, H.-J.Shue, E.Carlson, J.Spittler, W.Kreutner. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 1327 (1994)
399. V.Delieze, A.Detsi, V.Bardakos, O.Igglessi-Markopoulou. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1487 (1997)
400. L.W.Deady. *Aust. J. Chem.*, **37**, 1135 (1984)
401. L.E.Deady, D.M.Werden. *Aust. J. Chem.*, **39**, 667 (1986)
402. P.Chेरubim, L.W.Deady. *Aust. J. Chem.*, **43**, 1469 (1990)
403. G.Agripoulos, L.W.Deady, M.Dorkos. *Aust. J. Chem.*, **44**, 481 (1991)
404. Л.Т.Гусс, Л.С.Хабарова, Л.В.Ершов, Г.Г.Дворянцева, Н.Н.Прошина, В.Г.Граник. *Химия гетероцикл. соединений*, 643 (1990)
405. Пат. 3911064 ФРГ; *РЖХим.*, 23О48П (1991)
406. P.Meisel, E.Kretzschmar, R.Bartsch. *Pharmazie*, **39**, 671 (1984)
407. S.-C.Kuo, S.-Y.Tsai, H.-T.Li, C.-H.Wu, K.Ishii, H.Nakamura. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4403 (1988)
408. M.W.Read, P.S.Ray. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1595 (1995)
409. А.Н.Фролов, М.В.Бакланов. *Журн. орг. химии*, **27**, 2424 (1991)
410. A.N.Frolov, M.V.Baklanov. *Mendeleev Commun.*, 22 (1992)
411. J.Reisch, M.Scheer. *Arch. Pharm.*, **320**, 1174 (1987)
412. P.Vanelle, S.Ghezali, J.Maldonato, O.Chavignon, A.Gueiffier, J.C.Teulade, M.P.Crozet. *Heterocycles*, **36**, 1541 (1993)
413. A.W.Erian. *J. Chem. Res., Synop.*, 8 (1993)
414. H.Wamhoff, W.Lamers. *Synthesis*, 111 (1993)
415. C.F.Gurtler, E.Steckhan, S.Blechert. *J. Org. Chem.*, **61**, 4136 (1996)
416. L.Szabo, E.Szentirmay, E.Baitz-Gacs, G.Kalaus, C.Szantay. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 115 (1997)
417. J.-H.Zhang, M.-X.Wang, Z.-T.Huang. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9237 (1998)
418. P.Molina, M.Alajarin, A.Vidal. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 7 (1990)
419. S.Shi, F.Wudl. *J. Org. Chem.*, **53**, 5379 (1988)
420. G.Toth, A.Kovacs, I.Bitter, H.Duddeck. *Liebigs Ann. Chem.*, 1215 (1991)
421. M.Balogh, I.Hermecz, G.Naray-Szabo, K.Simon, Z.Meszaros. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 753 (1986)
422. G.Metz. *Arch. Pharm.*, **320**, 285 (1987)
423. W.W.Paudler, T.J.Kress. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **11**, 123 (1970)
424. H.C.van der Plas, M.Wozniak, H.J.W.van den Haak. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **33**, 95 (1983)
425. W.W.Paudler, R.M.Sheets. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **33**, 147 (1983)
426. H.Bock, T.T.H.Van, H.Schoedel. *Monatsh. Chem.*, **127**, 391 (1996)
427. WO PCT 9639406; *Chem. Abstr.*, **126**, 117960 (1997)
428. Y.Besidsky, K.Lutham, A.Claesson, C.J.Fowler, I.Csoregh, U.Hacksell. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 465 (1995)
429. P.W.Codding, M.B.Szkaradzinska, A.W.Roszak, L.J.Aha, T.J.Hagen, J.M.Cook. *Can. J. Chem.*, **66**, 2981 (1988)
430. B.Pniewska, A.Rykowski, R.Anulewicz. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **46**, 417 (1990)
431. B.Pniewska, R.Anulewicz. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **43**, 2198 (1987)
432. M.Datta, S.S.Hannan, A.N.Talukdar. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **51**, 978 (1995)
433. T.Kurihara, M.Katsuda, K.Nasu, M.Inoue, M.Doi. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5551 (1985)
434. Е.Г.Пароникян, С.Н.Сиракян, Р.Г.Пароникян, А.С.Норавян. В кн. *Тезисы докладов Всесоюзного семинара «Химия физиологически активных соединений»*, Черноголовка, 1989. С. 193; *РЖХим.*, 8О95 (1990)
435. M.Wozniak, B.Szpakiewicz. *Zesz. Nauk. UJ. Pr. Chem.*, 87 (1989); *РЖХим.*, 23Б1158 (1990)
436. М.С.Бобылева, Н.С.Куликов. *Теорет. эксперим. химия*, **25**, 626 (1989)
437. P.Wormell, A.R.Lacey. *Chem. Phys.*, **118**, 71 (1987)
438. M.Wozniak, M.Tomula. *Zesz. Nauk. UJ. Pr. Chem.*, 30 (1987); *РЖХим.*, 12Б1209 (1988)
439. J.H.Markgraf, J.F.Skinner, G.T.Marshall. *J. Chem. Eng. Data*, **33**, 9 (1988)
440. H.Quast, A.Fuss, W.Neudling. *Eur. J. Org. Chem.*, 317 (1998)
441. E.L.Ezell, R.P.Thummel, G.E.Martin. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 817 (1984)
442. A.Gueiffier, A.Viols, Y.Blache, J.P.Chapat, O.Chavignon, J.C.Teulade, F.Fauvel, G.Grassy, G.Dauphin. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 765 (1997)
443. M.B.Cox, P.Arjunan, S.K.Arora. *J. Antibiotics*, **44**, 885 (1991)
444. J.Li, R.Lin, Q.Yu, L.Zhu. *Yaoxue Xuebao*, **33**, 498 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 261449 (1998)
445. M.Weight, M.Wiese. *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **19**, 142 (2000); *Chem. Abstr.*, **133**, 83863 (2000)
446. M.Wozniak. *Zesz. Nauk. UJ. Pr. Chem.*, 179 (1988); *РЖХим.*, 11Б4040 (1989)
447. D.M.Shingbal, S.Sarjyotishi. *Indian Drugs*, **26**, 576 (1989)
448. S.-M.Wu, H.-L.Wu, S.-H.Chen. *J. Chin. Chem. Soc.*, **34**, 7 (1987)
449. Пат. 3902079 ФРГ; *РЖХим.*, 14О199П (1990)
450. Пат. 5188833 США; *РЖХим.*, 12О126П (1994)
451. Пат. 2262937 Англия; *РЖХим.*, 13О114П (1994)
452. Пат. 5030728 США; *Chem. Abstr.*, **115**, 183265 (1991)
453. Пат. 5283333 США; *Chem. Abstr.*, **121**, 157631 (1994)
454. A.D.Hamilton, N.Pant. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 765 (1988)
455. T.R.Kelly, C.Zhao, G.J.Bridger. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3744 (1989)
456. T.W.Murray, S.C.Zimmerman. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4010 (1992)
457. B.Feibush, M.Saha, K.Onan, B.Karger, R.Giese. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7531 (1987)
458. W.L.Jorgensen, J.Pranata. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 2008 (1990)
459. J.Pranata, S.G.Wierschke, W.L.Jorgensen. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2810 (1991)
460. S.C.Zimmerman, B.F.Duer. *J. Org. Chem.*, **57**, 2215 (1992)
461. W.R.Tikkanen, K.Kruger, K.D.Bomben, W.L.Jolly, W.C.Kaska, P.C.Ford. *Inorg. Chem.*, **23**, 3633 (1984)
462. M.Malkawa, M.Munakata, S.Kitagawa, T.Kuroda-Sowa, Y.Suenaga, M.Yamamoto. *Inorg. Chim. Acta*, **271**, 129 (1998)
463. C.Vu, D.Walker, J.Wells, S.Fox. *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 829 (2002)
464. M.Munakata, S.-G.Yan, M.Maekawa, M.Akiyama, S.Kitagawa. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 4257 (1997)
465. W.-H.Chan, K.-K.Cheung, T.C.W.Mak, C.-M.Che. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 873 (1998)

466. C.J.Fahrni, A.Pfaltz, M.Neuburger, M.Zehnder. *Helv. Chim. Acta*, **81**, 507 (1998)
467. N.V.Kaminskaia, C.He, S.J.Lippard. *Inorg. Chem.*, **39**, 3365 (2000)
468. C.-M.Che, C.-W.Wan, K.-Y.Ho, Z.-Y.Zhou. *New. J. Chem.*, **25**, 63 (2001)
469. F.Zamora, M.Sabat, B.Lippert. *Inorg. Chim. Acta*, **282**, 237 (1998)
470. T.Tanase, T.Igoshi, K.Kobayashi, Y.Yamamoto. *J. Chem. Res., Synop.*, 538 (1998)
471. A.Dossing, S.Larsen, A.van Lelieveld, R.M.Bruun. *Acta Chem. Scand.*, **53**, 230 (1999)
472. P.Barbaro, C.Bianchini, M.Rochi, D.Masi, C.Mealli. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **48**, 625 (1992)
473. Y.Zhu, X.Gan, N.Tang, M.Tan. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1279 (1998)
474. H.Aghabozorg, R.C.Palenik, C.J.Palenik. *Inorg. Chem.*, **24**, 4214 (1985)
475. M.Mintert, W.S.Sheldrick. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2663 (1995)
476. A.E.M.Boelrijk, T.X.Neenan, J.Reedijk. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 4561 (1997)
477. T.Mizukawa, K.Tsuge, H.Nakajima, K.Tanaka. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 362 (1999)
478. Пат. 2001199922 Япония; *Chem. Abstr.*, **135**, 107144 (2001)
479. A.Tiripicchio, F.J.Lahoz, L.A.Oro, M.A.Ciriano, B.E.Villarroya. *Inorg. Chim. Acta*, **111**, L1 (1986)
480. J.L.Bear, L.K.Chau, M.Y.Chavan, F.Lefoulon, R.P.Thummel, K.M.Kadish. *Inorg. Chem.*, **25**, 1514 (1986)
481. B.Oskui, M.Mintor, W.S.Sheldrick. *Inorg. Chim. Acta*, **287**, 72 (1999)
482. I.Ara, J.M.Gasas, J.Fornies, A.J.Rueda. *Inorg. Chem.*, **35**, 7345 (1996)
483. S.V.Belyukova, E.I.Tselik, A.V.Egorova. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **18**, 261 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 29317 (1999)
484. C.J.Fahrni, A.Pfaltz. *Helv. Chim. Acta*, **81**, 491 (1998)
485. C.He, S.J.Lippard. *Tetrahedron*, **56**, 8245 (2000)
486. G.R.Newkome, K.J.Theriot, V.K.Majestik, P.A.Spruele, G.R.Baker. *J. Org. Chem.*, **55**, 2838 (2000)
487. Пат. 09169668 Япония; *Chem. Abstr.*, **127**, 181140 (1997)
488. Пат. 2002280 США; *Chem. Abstr.*, **29**, 4598 (1935)
489. T.Takahashi, H.Saikachi, T.Sasaki. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **67**, 221 (1947); *Chem. Abstr.*, **46**, 112 (1952)
490. S.Carboni, A.Da Settimo, G.Pirisino. *Gazz. Chim. Ital.*, **96**, 103 (1966)
491. S.Carboni, A.Da Settimo, I.Tonnetti. *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 875 (1970)
492. P.Caluwe, T.G.Majewicz. *J. Org. Chem.*, **42**, 3410 (1977)
493. S.Carboni, A.Da Settimo, D.Segnini, I.Tonetti. *Gazz. Chim. Ital.*, **96**, 1443 (1966)
494. S.Carboni, A.Da Settimo, P.L.Ferrarini, I.Tonetti, D.Bertini. *Gazz. Chim. Ital.*, **97**, 1274 (1967)
495. S.Carboni, A.Da Settimo, P.L.Ferrarini, O.Livi, I.Tonetti. *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 801 (1972)
496. M.Wozniak, H.C.van der Plas, B.van Veldhuizen. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 9 (1983)
497. M.Wozniak, P.Surjio, H.C.van der Plas. *Химия гетероцикл. соединений*, 1652 (1996)
498. M.Wozniak, M.Grzegozek, P.Surylo. *Liebigs Ann. Chem.*, 2601 (1997)
499. M.Wozniak, M.Grzegozek, P.Surylo. *Can. J. Chem.*, **78**, 950 (2000)
500. А.Ф.Хлебников, Е.И.Костик, Ю.Копф, Е.В.Александров, Р.Р.Костиков. *Журн. орг. химии*, **34**, 754 (1998)
501. I.Takeuchi, K.Asai, Y.Hamada, K.Masuda, H.Suezawa, M.Hirota, Y.Kurono, K.Hatano. *Heterocycles*, **43**, 2139 (1996)
502. I.Takeuchi, N.Naga, T.Kariyama, Y.Hamada, H.Matsuzaki. *Heterocycles*, **48**, 2125 (1998)
503. C.Alffloraei, N.Dulamita, M.Vlassa, J.Barbe, P.Brouant. *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 1289 (2000)
504. S.Goswami, K.Ghosh, R.Mukherjee. *J. Indian Chem. Soc.*, **76**, 661 (1999)
505. S.Goswami, K.Ghosh, R.Mukherjee. *Tetrahedron*, **57**, 4987 (2001)
506. K.Tomita, Y.Tsuzuki, K.Shibamori, S.Kashimoto, K.Chiba. In *Book of Abstracts of the 217th ACS National Meeting*. Anaheim, CA, 1999. P. 249
507. K.Chiba, Y.Tsuzuki, K.Tomita, K.Mizuno, Y.Sato. In *Book of Abstracts of the 218th ACS National Meeting*. New Orleans, LA, 1999. P. 127
508. Y.Tsuzuki, K.Chiba, K.Hino. *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 1793 (2001)
509. J.Cuntze, F.Diederich. *Helv. Chim. Acta*, **80**, 897 (1997)
510. D.Edmont, R.Rocher, C.Plisson, J.Chenault. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 1831 (2000)
511. C.Plisson, J.Chenault. *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 467 (2001)
512. J.S.Wolfson, D.C.Hooper. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **28**, 581 (1985)
513. J.S.Wolfson, D.C.Hooper. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **28**, 716 (1985)
514. P.B.Fernandes, D.T.W.Chu. In *Annual Reports on Medical Chemistry. Vol. 22*. (Ed. D.M.Baily). Academic Press, Orlando, FL, 1987. P. 117
515. J.M.Domagala, L.D.Hanna, C.L.Heifetz, M.P.Hutt, T.F.Mich, J.P.Sanchez, M.Solomon. *J. Med. Chem.*, **29**, 394 (1986)
516. J.M.Domagala, C.L.Heifetz, T.F.Mich, J.B.Nichols. *J. Med. Chem.*, **29**, 445 (1986)
517. L.Verbist. *Pharm. Weekblad, Sci. Ed.*, **8**, 22 (1986)
518. C.Rufer, H.J.Kessler, K.Schwarz. *Eur. J. Med. Chem.*, **12**, 27 (1977)
519. J.P.Sanchez, J.W.Rogowski. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 215 (1987)
520. S.Nishigaki, N.Mizushima, K.Senga. *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 349 (1977)
521. J.Matsumoto, T.Miyamoto, A.Minamida, Y.Nishimura, H.Egawa, N.Nishimura. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 673 (1984)
522. Пат. 6272686 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 213981 (1987)
523. Y.Nishimura, A.Minamida, J.Matsumoto. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 479 (1988)
524. J.M.Domagala, P.Peterson. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1147 (1989)
525. J.S.Kiely. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 541 (1991)
526. J.S.Kiely, S.Huang, L.E.Lesheski. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1675 (1989)
527. Пат. 3223289 Япония; *РЖХим.*, 150103П (1993)
528. N.Suzuki, R.Dohmori. *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 410 (1979)
529. N.Suzuki, Y.Tanaka, R.Dohmori. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 235 (1980)
530. N.Suzuki. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 761 (1980)
531. I.Hayakawa, N.Suzuki, K.Suzuki, Y.Tanaka. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4914 (1984)
532. C.J.Muller, B.Grahner, D.Heber. *Pharmazie*, **49**, 878 (1994)
533. S.Carboni, A.Da Settimo, P.L.Ferrarini, O.Livi. *Farmaco Ed. Sci.*, **33**, 315 (1978)
534. P.L.Ferrarini, C.Mori, C.Manera, A.Martinelli, F.Mori, G.Saccomanni, P.L.Barili, L.Betti, B.Giannaccini, L.Trincavelli, A.Lucacchini. *J. Med. Chem.*, **43**, 2814 (2000)
535. Пат. 4735948 США; *РЖХим.*, 50107П (1989)
536. Пат. 5364859 США; *РЖХим.*, 6073П (1996)
537. Пат. 5281610 США; *РЖХим.*, 11056П (1995)
538. Пат. 2706898 Франция; *РЖХим.*, 15039П (1996)
539. M.T.Chary, K.Mogilaiah, B.Sreenivasulu. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **53**, 1543 (1988)
540. K.Mogilaiah, K.R.Reddy, G.R.Rao, B.Sreenivasulu. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **53**, 1539 (1988)
541. K.R.Reddy, K.Mogilaiah, B.Swamy, B.Sreenivasulu. *Acta Chim. Hung.*, **127**, 45 (1990)
542. M.T.Chary, K.Mogilaiah, G.R.Rao, B.Sreenivasulu. *J. Indian Chem. Soc.*, **67**, 691 (1990)
543. R.J.Sudhakar, B.Sreenivasulu, K.Mogilaiah. *Indian J. Chem., Sect. B*, **34**, 734 (1995)
544. H.S.Rani, K.Mogilaiah, R.J.Sudhakar, B.Sreenivasulu. *Indian J. Chem., Sect. B*, **34**, 1035 (1995)
545. K.R.Reddy, K.Mogilaiah, B.Sreenivasulu. *Nat. Acad. Sci. Lett.*, **12**, 193 (1990)
546. K.R.Reddy, K.Mogilaiah, B.Sreenivasulu. *Indian J. Chem., Sect. B*, **26**, 1194 (1987)
547. Пат. 3804990 ФРГ; *РЖХим.*, 160445П (1990)

548. O.Chavignon, J.C.Teulade, M.Madesolaire, A.Gueiffier, J.Blache, H.Viols, J.P.Chapat, G.Dauphin. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 691 (1992)
549. M.Grzegozek, M.Wozniak, A.Baranski, H.C.van der Plas. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1075 (1991)
550. P.L.Ferrarini, C.Mori, G.Biagi, O.Livi, I.Tonetti. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 417 (1984)
551. J.Vilar, C.Peinador, V.M.Carmen, V.Ojea, J.M.Quintela. *Heterocycles*, **41**, 111 (1995)
552. Ф.С.Бабичев, Ю.М.Воловенко, А.Г.Немазаный, Б.Немаа. *Химия гетероцикл. соединений*, 273 (1989)
553. Пат. 4510000 США; *РЖХим.*, 1028П (1986)
554. Пат. 5235054 США; *РЖХим.*, 220141П (1994)
555. Пат. 5434147 США; *РЖХим.*, 11055П (1997)
556. Пат. 5329002 США; *РЖХим.*, 60137П (1996)
557. Пат. 4695572 США; *РЖХим.*, 11092П (1988)
558. Пат. 5273978 США; *РЖХим.*, 9058П (1995)
559. Пат. 4866074 США; *РЖХим.*, 18080П (1990)
560. Пат. 4760073 США; *РЖХим.*, 8070П (1989)
561. Пат. 4866061 США; *РЖХим.*, 22084П (1990)
562. Пат. 4882332 США; *РЖХим.*, 2096П (1991)
563. Пат. 5011860 США; *РЖХим.*, 13091П (1992)
564. Пат. 4452800 США; *РЖХим.*, 50160П (1985)
565. Пат. 5126341 США; *РЖХим.*, 10045П (1995)
566. Пат. 5179102 США; *РЖХим.*, 11033П (1994)
567. Пат. 5215996 США; *РЖХим.*, 220150П (1994)
568. Пат. 4477449 США; *Chem. Abstr.*, **102**, 6457 (1985)
569. Пат. 4735949 США; *Chem. Abstr.*, **109**, 110273 (1988)
570. Пат. 4617308 США; *Chem. Abstr.*, **110**, 114695 (1989)
571. Пат. 4916229 США; *Chem. Abstr.*, **113**, 40659 (1990)
572. Пат. 4945160 США; *Chem. Abstr.*, **113**, 231222 (1990)
573. Пат. 5077834 США; *Chem. Abstr.*, **116**, 59210 (1992)
574. Пат. 5281612 США; *Chem. Abstr.*, **120**, 270366 (1994)
575. Пат. 5591766 США; *Chem. Abstr.*, **126**, 162259 (1997)
576. Пат. 5801183 США; *Chem. Abstr.*, **129**, 216627 (1998)
577. WO PCT 8607359; *Chem. Abstr.*, **107**, 154317 (1987)
578. WO PCT 8607537; *Chem. Abstr.*, **107**, 183554 (1987)
579. WO PCT 8700752; *Chem. Abstr.*, **106**, 213924 (1987)
580. WO PCT 9210191; *Chem. Abstr.*, **118**, 6961 (1993)
581. WO PCT 9210492; *Chem. Abstr.*, **118**, 212902 (1993)
582. WO PCT 9404505; *Chem. Abstr.*, **120**, 244711 (1994)
583. WO PCT 9425438; *Chem. Abstr.*, **122**, 81354 (1995)
584. WO PCT 9601260; *Chem. Abstr.*, **124**, 289279 (1996)
585. WO PCT 9637475; *Chem. Abstr.*, **126**, 74824 (1997)
586. WO PCT 9638445; *Chem. Abstr.*, **126**, 89279 (1997)
587. WO PCT 9704755; *Chem. Abstr.*, **126**, 225310 (1997)
588. WO PCT 0912546; *Chem. Abstr.*, **126**, 251417 (1997)
589. WO PCT 9727856; *Chem. Abstr.*, **127**, 215196 (1997)
590. WO PCT 9805661; *Chem. Abstr.*, **128**, 180424 (1998)
591. WO PCT 9807428; *Chem. Abstr.*, **128**, 221630 (1998)
592. WO PCT 9808840; *Chem. Abstr.*, **128**, 217627 (1998)
593. WO PCT 9818795; *Chem. Abstr.*, **128**, 321632 (1998)
594. WO PCT 9823615; *Chem. Abstr.*, **129**, 41083 (1998)
595. WO PCT 9831359; *Chem. Abstr.*, **129**, 136499 (1998)
596. WO PCT 9835967; *Chem. Abstr.*, **129**, 202953 (1997)
597. WO PCT 9839322; *Chem. Abstr.*, **129**, 230737 (1998)
598. WO PCT 9902527; *Chem. Abstr.*, **130**, 125001 (1999)
599. WO PCT 9915508; *Chem. Abstr.*, **131**, 267229 (1999)
600. WO PCT 9929318; *Chem. Abstr.*, **131**, 44810 (1999)
601. WO PCT 9930709; *Chem. Abstr.*, **131**, 58814 (1999)
602. WO PCT 9931061; *Chem. Abstr.*, **131**, 58766 (1999)
603. WO PCT 0033838; *Chem. Abstr.*, **133**, 43507 (2000)
604. WO PCT 0046215; *Chem. Abstr.*, **133**, 150586 (2000)
605. WO PCT 0050424; *Chem. Abstr.*, **133**, 193081 (2000)
606. WO PCT 0072801; *Chem. Abstr.*, **134**, 29136 (2001)
607. WO PCT 0078317; *Chem. Abstr.*, **134**, 56581 (2001)
608. WO PCT 0155719; *Chem. Abstr.*, **135**, 134288 (2001)
609. WO PCT 0124797; *Chem. Abstr.*, **134**, 295810 (2001)
610. WO PCT 0134602; *Chem. Abstr.*, **134**, 366793 (2001)
611. WO PCT 0172304; *Chem. Abstr.*, **135**, 251947 (2001)
612. WO PCT 0170742; *Chem. Abstr.*, **135**, 257228 (2001)
613. WO PCT 0174816; *Chem. Abstr.*, **135**, 288769 (2001)
614. Пат. 3808118 ФРГ; *РЖХим.*, 120440П (1991)
615. Пат. 3816119 ФРГ; *РЖХим.*, 15039П (1990)
616. Пат. 4234330 ФРГ; *РЖХим.*, 200114П (1995)
617. Пат. 4234078 ФРГ; *РЖХим.*, 200115П (1995)
618. Пат. 3519286 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **106**, 196270 (1987)
619. Пат. 3525335 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **106**, 144013 (1987)
620. Пат. 3525108 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **106**, 176189 (1987)
621. Пат. 3601567 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **107**, 236747 (1987)
622. Пат. 3635062 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **109**, 110457 (1988)
623. Пат. 3632222 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **110**, 29107 (1989)
624. Пат. 3711103 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **110**, 114497 (1989)
625. Пат. 3719764 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **110**, 155810 (1989)
626. Пат. 3906365 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **113**, 97462 (1990)
627. Пат. 4301246 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **121**, 157539 (1994)
628. Пат. 4230804 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **121**, 157629 (1994)
629. Пат. 4303657 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **121**, 179620 (1994)
630. Пат. 4427530 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **124**, 289280 (1996)
631. Пат. 19627431 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **128**, 128005 (1998)
632. Пат. 19652219 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **129**, 81718 (1998)
633. Пат. 19652239 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **129**, 81719 (1998)
634. Пат. 2583418 Франция; *РЖХим.*, 200133П (1987)
635. Пат. 2595355 Франция; *РЖХим.*, 110166П (1988)
636. Пат. 2592880 Франция; *РЖХим.*, 15080П (1988)
637. Пат. 2592881 Франция; *РЖХим.*, 15081П (1988)
638. Пат. 2592882 Франция; *РЖХим.*, 15082П (1988)
639. Пат. 2607503 Франция; *РЖХим.*, 8048П (1989)
640. Пат. 2607504 Франция; *РЖХим.*, 8049П (1989)
641. Пат. 2607506 Франция; *РЖХим.*, 100100П (1989)
642. Пат. 2678934 Франция; *РЖХим.*, 2028П (1994)
643. Пат. 2678931 Франция; *РЖХим.*, 4040П (1994)
644. Пат. 2678932 Франция; *РЖХим.*, 4041П (1994)
645. Пат. 2678933 Франция; *РЖХим.*, 4042П (1994)
646. Пат. 2684673 Франция; *РЖХим.*, 9041П (1994)
647. Пат. 2695389 Франция; *РЖХим.*, 16045П (1994)
648. Пат. 2687154 Франция; *РЖХим.*, 21035П (1994)
649. Пат. 2548664 Франция; *Chem. Abstr.*, **103**, 123373 (1985)
650. Пат. 2567887 Франция; *Chem. Abstr.*, **105**, 191056 (1986)
651. Пат. 8802627 Франция; *Chem. Abstr.*, **108**, 131601 (1987)
652. Пат. 106489 Европа; *Chem. Abstr.*, **101**, 72740 (1984)
653. Пат. 134165 Европа; *Chem. Abstr.*, **103**, 71201 (1985)
654. Пат. 153828 Европа; *Chem. Abstr.*, **104**, 88512 (1986)
655. Пат. 153580 Европа; *Chem. Abstr.*, **104**, 88585 (1986)
656. Пат. 159174 Европа; *Chem. Abstr.*, **104**, 148850 (1986)
657. Пат. 207420 Европа; *Chem. Abstr.*, **106**, 138267 (1987)
658. Пат. 3519286 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **106**, 196270 (1987)
659. Пат. 255908 Европа; *Chem. Abstr.*, **108**, 204486 (1988)
660. Пат. 230053 Европа; *Chem. Abstr.*, **108**, 112498 (1988)
661. Пат. 305744 Европа; *Chem. Abstr.*, **111**, 134124 (1989)
662. Пат. 304087 Европа; *Chem. Abstr.*, **111**, 153777 (1989)
663. Пат. 01106886 Япония; *Chem. Abstr.*, **111**, 232778 (1989)
664. Пат. 326916 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 77163 (1990)
665. Пат. 343560 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 235326 (1990)
666. Пат. 343524 Европа; *Chem. Abstr.*, **113**, 6178 (1990)
667. Пат. 357047 Европа; *Chem. Abstr.*, **113**, 132157 (1990)
668. Пат. 360258 Европа; *Chem. Abstr.*, **113**, 153051 (1990)
669. Пат. 362759 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 6305 (1991)
670. Пат. 391185 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 143749 (1991)
671. Пат. 393400 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 164195 (1991)
672. Пат. 388298 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 143165 (1991)
673. Пат. 390215 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 247291 (1991)
674. Пат. 391169 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 185466 (1991)
675. Пат. 401623 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 207234 (1991)
676. Пат. 394120 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 185485 (1991)
677. Пат. 429304 Европа; *Chem. Abstr.*, **115**, 183131 (1991)
678. Пат. 520277 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 49377 (1993)
679. Пат. 544981 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 139201 (1993)
680. WO PCT 9404505; *Chem. Abstr.*, **120**, 244711 (1994)
681. Пат. 589318 Европа; *Chem. Abstr.*, **121**, 108832 (1994)
682. Пат. 622367 Европа; *Chem. Abstr.*, **122**, 105892 (1995)
683. Пат. 671391 Европа; *Chem. Abstr.*, **124**, 8852 (1996)

684. Пат. 721948 Европа; *Chem. Abstr.*, **124**, 167807 (1996)
685. Пат. 763359 Европа; *Chem. Abstr.*, **126**, 282813 (1997)
686. Пат. 1065207 Европа; *Chem. Abstr.*, **134**, 71600 (2001)
687. Пат. 2094082 Канада; *Chem. Abstr.*, **121**, 157628 (1994)
688. Пат. 185285 Венгрия; *РЖХим.*, 14О130П (1989)
689. Пат. 199465 Венгрия; *РЖХим.*, 13О143П (1992)
690. Пат. 39892 СФРЮ; *РЖХим.*, 23О132П (1989)
691. Пат. 2039058 РФ; *РЖХим.*, 3О40П (1996)
692. Пат. 125298 Польша; *Chem. Abstr.*, **105**, 191054 (1986)
693. Пат. 125310 Польша; *Chem. Abstr.*, **105**, 191055 (1986)
694. Пат. 8504887 ЮАР; *Chem. Abstr.*, **105**, 208848 (1986)
695. Заявка 32181 Япония; *РЖХим.*, 3О40П (1993)
696. Пат. 6032790 Япония; *Chem. Abstr.*, **103**, 22617 (1985)
697. Пат. 61152682 Япония; *Chem. Abstr.*, **105**, 97307 (1986)
698. Пат. 62234082 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 138267 (1987)
699. Пат. 6233176 Япония; *Chem. Abstr.*, **106**, 213923 (1987)
700. Пат. 6270370 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 23253 (1987)
701. Пат. 6272616 Япония; *Chem. Abstr.*, **107**, 183556 (1987)
702. Пат. 63685866 Япония; *Chem. Abstr.*, **109**, 129000 (1988)
703. Пат. 63104977 Япония; *Chem. Abstr.*, **109**, 149509 (1988)
704. Пат. 63203679 Япония; *Chem. Abstr.*, **110**, 75490 (1989)
705. Пат. 1100165 Япония; *Chem. Abstr.*, **111**, 153844 (1989)
706. Пат. 1110603 Япония; *Chem. Abstr.*, **111**, 189591 (1989)
707. Пат. 01165584 Япония; *Chem. Abstr.*, **112**, 35840 (1990)
708. Пат. 01128978 Япония; *Chem. Abstr.*, **112**, 35698 (1990)
709. Пат. 02115181 Япония; *Chem. Abstr.*, **113**, 152479 (1990)
710. Пат. 02115182 Япония; *Chem. Abstr.*, **113**, 132200 (1990)
711. Пат. 022264724 Япония; *Chem. Abstr.*, **114**, 247292 (1991)
712. Пат. 03223289 Япония; *Chem. Abstr.*, **116**, 59403 (1992)
713. Пат. 0459726 Япония; *Chem. Abstr.*, **117**, 118522 (1992)
714. Пат. 0692963 Япония; *Chem. Abstr.*, **121**, 157630 (1994)
715. Пат. 09221424 Япония; *Chem. Abstr.*, **127**, 288165 (1997)
716. Пат. 1160578 Япония; *Chem. Abstr.*, **130**, 110281 (1999)
717. Пат. 11147883 Япония; *Chem. Abstr.*, **131**, 31880 (1999)
718. Пат. 9701159 Республика Корея; *Chem. Abstr.*, **133**, 74015 (2000)
719. G.Makara, G.M.Keseru, A.Kovaks. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 591 (1994)
720. R.J.Friary, M.Spangler, R.Osterman, L.Schulman, J.H. Schwerdt. *Chirality*, **8**, 364 (1996)
721. P.L.Ferrarini, C.Mori, M.Badawneh, C.Manera, G.Sacomanni, V.Calderone, R.Scatizzi, P.L.Barili. *Eur. Med. Chem.*, **32**, 955 (1997)
722. P.L.Ferrarini, C.Mori, M.Badawneh, C.Manera, A.Martinelli, M.Miceli, F.Romagnoli, G.Sacomanni. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1501 (1997)
723. P.L.Ferrarini, C.Mori, M.Badawneh, V.Calderoni, L.Calzolari, T.Loffredo, E.Martinotti, G.Sacomanni. *Eur. Med. Chem.*, **33**, 383 (1998)
724. P.L.Ferrarini, C.Mori, M.Badawneh, F.Franconi, C.Manera, M.Miceli, G.Sacomanni. *Farmaco*, **55**, 603 (2000)
725. P.L.Ferrarini, M.Badawneh, F.Fraconi, C.Manera, M.Miceli, C.Mori, G.Sacomanni. *Farmaco*, **56**, 311 (2001)
726. J.P.Jacquet, D.Bouzard, J.-N.Kiechel, P.Remuzon. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1565 (1991)
727. J.P.Jacquet, D.Bouzard, P.Di Cesare, N.Dolnic, M.Massoudi, P.Remuzon. *Heterocycles*, **34**, 2301 (1992)
728. K.Mogilaiah, K.Ragava Raju, B.Srenivasulu. *Indian J. Chem., Sect. B*, **20**, 821 (1981)
729. K.Mogilaiah, B.Srenivasulu. *Indian J. Chem., Sect. B*, **21**, 479 (1982)
730. K.Mogilaiah, B.Srenivasulu. *Indian J. Chem., Sect. B*, **21**, 582 (1982)
731. K.Mogilaiah, K.V.Reddy, B.Srenivasulu. *Indian J. Chem., Sect. B*, **22**, 178 (1983)
732. K.Mogilaiah, R.B.Rao. *Indian J. Chem., Sect. B*, **37**, 139 (1998)
733. K.Mogilaiah, R.B.Rao. *Indian J. Chem., Sect. B*, **37**, 894 (1998)
734. K.Mogilaiah, R.B.Rao. *Indian J. Chem., Sect. B*, **39**, 145 (2000)
735. K.Mogilaiah, D.S.Chowdary, R.B.Rao. *Indian J. Chem., Sect. B*, **40**, 43 (2001)
736. K.Mogilaiah, R.B.Rao. *Indian J. Chem., Sect. B*, **40**, 235 (2001)
737. K.Mogilaiah, R.B.Rao, G.R.Sudhakar. *Indian J. Chem., Sect. B*, **40**, 336 (2001)
738. K.Mogilaiah, P.R.Reddy. *Indian J. Chem., Sect. B*, **40**, 619 (2001)
739. K.Mogilaiah, D.S.Chowdary, R.B.Rao. *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 311 (2000)
740. K.Mogilaiah, H.R.Babu, R.B.Rao. *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 109 (2000)
741. S.Nishigaki, N.Mizushima, H.Kanazawa, M.Ishiba, K.Senga. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1029 (1985)
742. Y.Nishimura, A.Minamida, J.Matsumoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1223 (1988)
743. A.J.Bridges, J.P.Sanchez. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1527 (1990)
744. M.Refaei, M.T.Omar, M.M.Kamel, Z.M.Nofal, N.S.Ismail. *Egypt. J. Pharm. Sci.*, **37**, 241 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, 251088 (1997)
745. B.Wang, I.O.Sutherland. *Chem. Commun.*, 1495 (1997)
746. Y.Ikeura, T.Tanaka, Y.Kiyota, S.Morimoto, M.Ogino, T.Ishimaru, I.Kamo, T.Doi, H.Natsugari. *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1642 (1997)
747. H.Guo. *Yaoxue Xuebao*, **33**, 629 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 81432 (1999)
748. M.M.Kamel, M.T.Omar, W.A.Abdou, N.S.Ismail. *Al-Azhar Bull. Sci.*, **7**, 161 (1996); *Chem. Abstr.*, **128**, 61478 (1998)
749. N.J.Traynor, M.D.Barratt, W.W.Lovell, J.Ferguson, N.K.Gibbs. *Toxicol. in Vitro*, **14**, 275 (2000); *Chem. Abstr.*, **133**, 68442 (2000)
750. G.Roma, M.Di Braccio, G.Grossi, F.Mattioli, M.Ghia. *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 1021 (2000)
751. S.-X.Zhang. *Diss. Abstr. Int. B*, **60**, 6042 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 216876 (2001)
752. M.A.Cordoba, I.L.Roccia, M.Marta de Luca, B.C.Pezzani, J.A.Basualdo. *Microbiol. Immunol.*, **45**, 383 (2001); *Chem. Abstr.*, **135**, 177909 (2001)
753. S.Dumitriu, M.Popa, M.Dumitriu, T.Pandele. *J. Bioact. Comp. Polym.*, **5**, 310 (1990)
754. S.Herzig, D.Heber, A.Mescheder, U.Reifenstein-Herzig, T.Thormann, M.Verborg, K.Mohr. *Arzneim.-Forsch.*, **44**, 937 (1994)
755. D.Heber, M.Verborg. *Arch. Pharm.*, **324**, 600 (1991)
756. A.Matsuura, N.Ashizawa, R.Asakura, T.Kumonaka, T.Aotsuka, T.Hase, C.Shimizu, T.Kurihara, F.Kobayashi. *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 498 (1994)
757. K.Bowden, F.P.Malik, K.E.Pallett, J.D.Tomlinson. *J. Chem. Res. Synop.*, 305 (1991)
758. P.L.Ferrarini, C.Mori, N.Tellini. *Farmaco*, **45**, 385 (1990)
759. A.Da Settimo, P.L.Ferrarini, C.Mori, G.Primofiore, A.Subissi. *Farmaco*, **41**, 827 (1986)

THE CHEMISTRY AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF 1,8-NAPHTHYRIDINES

V.P.Litvinov

N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences
47, Leninsky prosp., 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135–5328

Data on the methods of synthesis, reactivity, biological activities, and other practically valuable properties of 1,8-naphthyridine derivatives published over the last 15 years are analysed.

Bibliography — 759 references.

Received 22nd October 2003