

**AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA POCHODNYCH  
2,7-NAFTYRYDYN**

**BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2,7-NAPHTHYRIDINE  
DERIVATIVES**

**Anna Wójcicka, Edwin Wagner**

*Katedra i Zakład Technologii Leków,  
Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,  
pl. Nankiera 1, 50-140 Wrocław  
email: annaw@ktl.am.wroc.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Połączenia 2,7-naftyrydyny pochodzenia naturalnego

1.1. Alkaloidy wyizolowane z roślin

1.2. Alkaloidy wyizolowane z organizmów morskich

1.2.1. Lofokładyny

1.2.2. Pirydoakrydyny

2. Syntetyczne pochodne 2,7-naftyrydyny

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

**dr inż. Anna Wójcicka** ukończyła biotechnologię na Wydziale Chemii Politechniki Wrocławskiej. Od 1999 roku jest asystentem w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2009 roku na Wydziale Farmaceutycznym AM we Wrocławiu. Zajmuje się syntezą nowych pochodnych 2,7-naftyrydyny o potencjalnej aktywności biologicznej.

**dr hab. Edwin Wagner** jest absolwentem Akademii Medycznej we Wrocławiu, gdzie uzyskał również stopień naukowy dr n. farmaceutycznych – 1967 r., a tytuł naukowy dr habilitowanego w 1984 r. W latach 1989–2009 był kierownikiem Katedry i Zakładu Technologii Leków A.M. we Wrocławiu. Główne kierunki badań naukowych: synteza i izomeryzacja pochodnych kwasu barbiturowego, synteza i hydratacja pochodnych benzodiazepin, synteza pochodnych izoksazolopirymidyny.

---

**ABSTRACT**

2,7-Naphthyridine is one of the six structural isomers of pyridopyridines. More than one hundred years ago, Gabriel and Colman discovered the isomer 2,7-naphthyridine, and named it "copyryne" [3]. From among of all naphthyridines, the synthesis and properties of the copyryne derivatives have not yet been thoroughly investigated. This paper reviews the synthetic and natural 2,7-naphthyridine derivatives which have been reported to possess various biological activity. A large number alkaloids containing the 2,7-naphthyridine scaffold have been isolated from plants and marine organisms [13–18]. The natural marine alkaloids can be classified into two groups. The bicyclic lophocladines were isolated from the red alga *Lophocladia sp.* [12]. The pyridoacridines represent a large and growing class the polycyclic alkaloids from sponges, ascidians or tunicates [15, 16]. Many of this natural compounds exhibited cytotoxic, antibacterial, antiviral, antifungal and sedative activity. The broad spectrum of biological activity of copyryne alkaloids is the main of reason for the preparation of new 2,7-naphthyridine derivatives also by the synthetic route. So far, about fifty different methods of synthesizing the 2,7-naphthyridine ring have been published. This study described synthesis only biologically active 2,7-naphthyridine analogues. Biological investigations have shown that copyryne derivatives have a wide spectrum of actions. Antitumor, antimicrobial, analgesic and anticonvulsion activities have been found. Most of 2,7-naphthyridine derivatives have been studied as antitumor agents. Many papers described synthesis and pharmacological properties the best active and highly selective PDE5 inhibitor (T-0156) [55]. So far, none of 2,7-naphthyridine derivatives has been applied as a drug.

Keywords: 2,7-naphthyridine derivatives, biological activity

Słowa kluczowe: pochodne 2,7-naftyrydyny, aktywność biologiczna

---

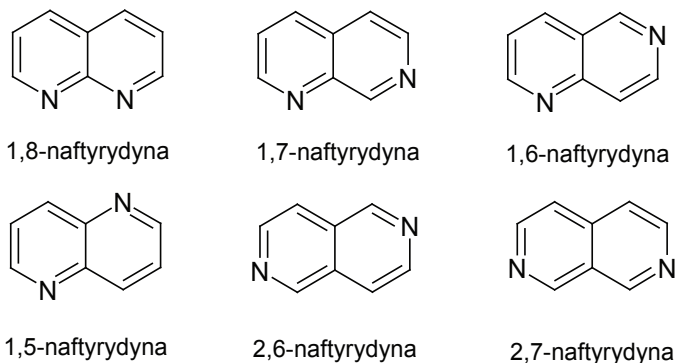
---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

DMF	– N,N-dimetyloformamid (ang. <i>N,N-dimethylformamide</i> )
Ac	– acetylo (ang. <i>acetyl</i> )
DNA	– kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
THF	– tetrahydrofuran (ang. <i>tetrahydrofuran</i> )
Me	– metyl (ang. <i>methyl</i> )
Et	– etyl (ang. <i>ethyl</i> )
Bu	– butyl (ang. <i>butyl</i> )
DEA	– acetal dietylowy (ang. <i>diethyl acetal</i> )
DEAD	– azodikarboksylan dietylu (ang. <i>diethyl azodicarboxylate</i> )
DME	– eter dimetylowi (ang. <i>dimethyl ether</i> )
Ph	– fenyl (ang. <i>phenyl</i> )
ASD	– dehydrogenaza semialdehydu kwasu asparginowego (ang. <i>aspartate-semialdehyde dehydrogenase</i> )
PDK-1	– fosfoinozytozależna kinaza 1 (ang. <i>phosphoinositide-dependent kinase 1</i> )
PDE5	– fosfodiesteraza typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase type 5</i> )
DBU	– 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
NK1	– receptor neurokininowy typu 1 (ang. <i>neurokinin 1</i> )
BRS 3	– receptor bombesynowy typu 3 (ang. <i>bombesin receptor subtype 3</i> )

## WPROWADZENIE

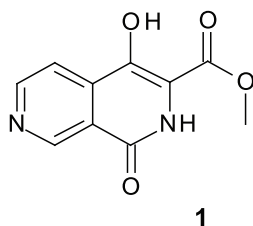
Skondensowany układ dwóch pierścieni pirydyny może występować w postaci sześciu izomerów:



Rysunek 1  
Figure 1

Po raz pierwszy nazwa „naftyrydyna” pojawiła się w 1893 roku w pracy Arnolda Reisserta i początkowo odnosiła się głównie do izomeru 1,8 [1]. Izomer 1,5 nazywano „izonaftrydyną”. 1,6-Naftryrydyna bywała także mylnie określana 2,5-naftyrydyną natomiast izomer 2,7 zwyczajowo nazywano „kopiryną”. Dla połączeń naftyrydyny spotkać można w literaturze także określenia: „pirydopirydyny”, „benzodiazyny” lub „diazanaftaleny”.

Najwięcej publikacji poświęcono pochodnym 1,8-naftyrydyny, głównie ze względu na otrzymany przez Geoga Yohe Leshera kwas nalidyksowy, który w 1967 roku wprowadzono do leczenia, jako lek antybakteryjny [2]. Najmniej poznanym układem naftyrydyny jest izomer 2,7. Mimo, iż ponad 100 lat temu Gabriel i Colman zsyntetyzowali pierwszą jego pochodną: ester metylowy kwasu 4-hydrokso-1,2-dihydro-2,7-naftyrydino-3-karboksylowego (**1**) [3], następna synteza pochodnej 2,7-naftyrydyny nastąpiła dopiero po II Wojnie Światowej w 1947 roku [4]. W ostatnim dwudziestoleciu nastąpił znaczny wzrost zainteresowania połączeniami 2,7-naftyrydyny, głównie ze względu na odkrycie ich wielokierunkowego działania biologicznego. Przyczynił się do tego też fakt wyizolowania z roślin oraz organizmów morskich związków zawierających w swojej budowie układ 2,7-naftyrydyny, które wykazują różnorodną aktywność biologiczną.

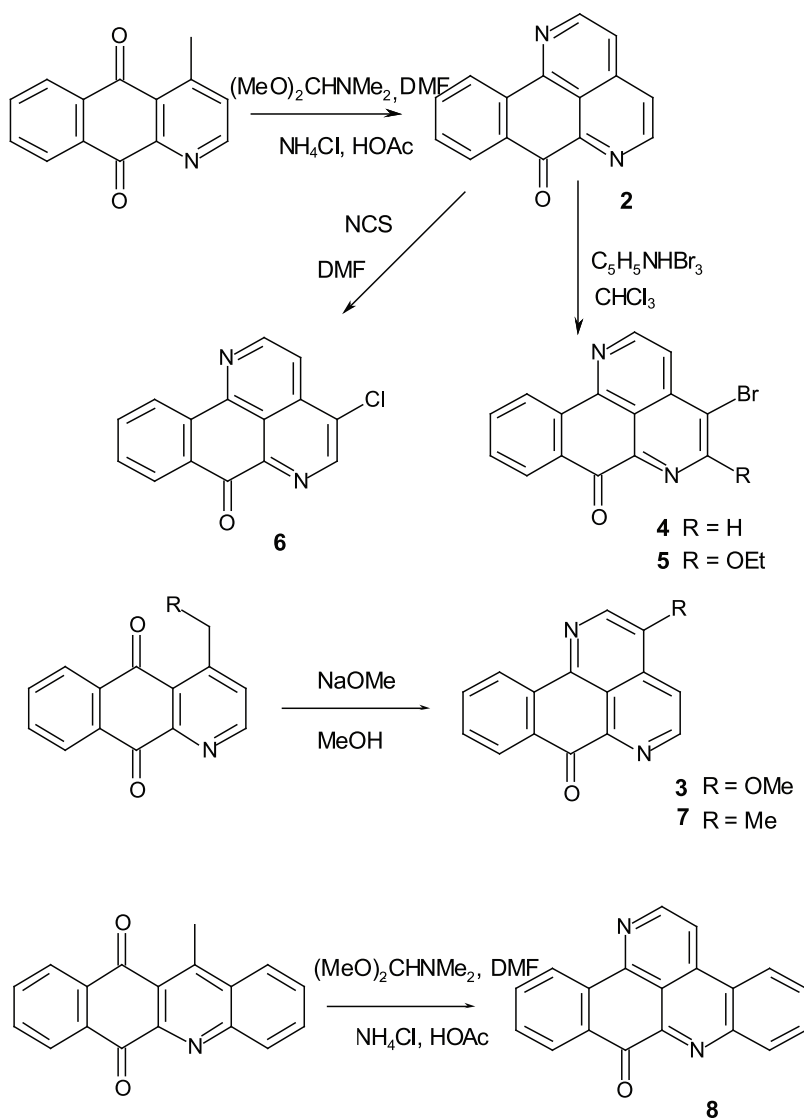


Rysunek 2  
Figure 2

## 1. POŁĄCZENIA 2,7-NAFTYRYDINY POCHODZENIA NATURALNEGO

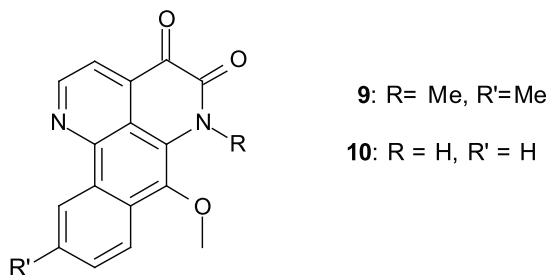
### 1.1. ALKALOIDY WYIZOLOWANE Z ROŚLIN

Sampangina (2) wyizolowana w 1986 roku z kory azjatyckiego drzewa *Cananga odorata* [5] wykazująca właściwości przeciwgrzybicze i przeciwmikobakteryjne, została uzyskana także na drodze syntezy chemicznej [6]. Z afrykańskiego drzewa *Cleistopholis patens* wyizolowano antygrzybiczą 3-metoksysampanginę (3) [7], co skłoniło badaczy do syntezy innych pochodnych tego alkaloidu kopiryny. Uzyskane syntetycznie pochodne 3–8 (Schemat 1) poddano testom aktywności *in vitro* wobec szczepów: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* i *Mycobacterium intracellulare*. Połączenia 3 i 6–8 wykazują działanie porównywalne lub lepsze od amfoterycyny B i ryfampicyny [8]. Sampangina (2) i jej 3-metoksypochodna 3 są aktywne *in vitro* wobec *Plasmodium falciparum*, natomiast sampangina jest również bardziej cytotoksyczna od 5-fluorouracylu [9]. Kluza i in. udowodnili, że sampangina indukuje apoptozę w ludzkich liniach komórkowych białaczki [10].



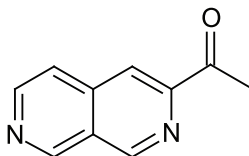
Schemat 1  
Scheme 1

Z kory drzewa *Duguetia hadrantha* wyizolowano 4,5-dioekso-1-azaaporfinoidy **9–10** [9]. Hadrantyna A (**9**) wykazała aktywność antymalaryczną, natomiast hadrantyna B (**10**) cytotoksyczną.



Rysunek 3  
 Figure 3

Z kozłka lekarskiego *Valeriana officinalis* wyizolowano 3-acetylo-2,7-naftyrydynę (**11**) o działaniu uspokajającym [11].



**11**

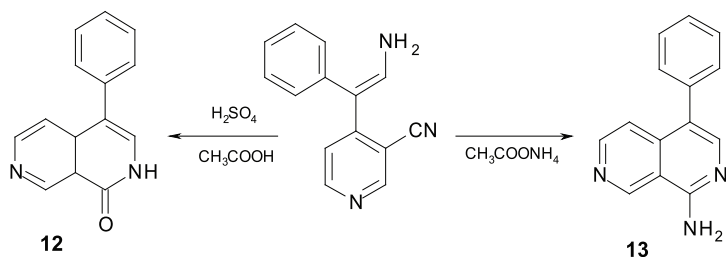
Rysunek 4  
 Figure 4

## 1.2. ALKALOIDY WYIZOLOWANE Z ORGANIZMÓW MORSKICH

### 1.2.1 Lofokładyny

Z czerwonych alg wyizolowano pochodne 4-fenylo-2,7-naftyrydyny. Lofokładyna A (**12**) jest antagonistą receptorów  $\delta$ -opiodowych. Lofokładyna B (**13**) wykazuje aktywność cytotoksyczną wobec komórek nowotworowych piersi i płuc, co jest związane ze zdolnością do depolimeryzacji mikrotubul [12]. Pochodne **12** i **13** otrzymano również na drodze syntezy chemicznej [13].





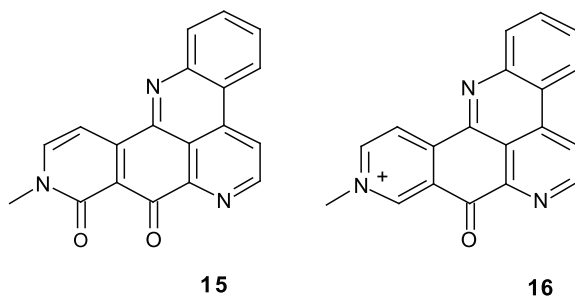
Schemat 2  
Scheme 2

### 1.2.2. Pirydoakrydyny

W 1983 roku wyizolowano z gąbek *Amphimedon sp.* cytotoksyczny alkaloid amfimedynę (**14**) [14]. Był to pierwszy związek z grupy pirydoakrydyn, zawierających w swojej budowie szkielet 2,7-naftyrydyny. Od tamtego czasu wyizolowano z organizmów morskich kilkadziesiąt nowych połączeń pirydoakrydyny. Wiele pochodnych, zwłaszcza tych wykazujących znaczną aktywność biologiczną zostało także uzyskanych za pomocą syntezy chemicznej. Pirydoakrydynom zostało poświęcone wiele publikacji w tym prace przeglądowe Molińskiego [15] oraz Delfourne i Bastide [16].

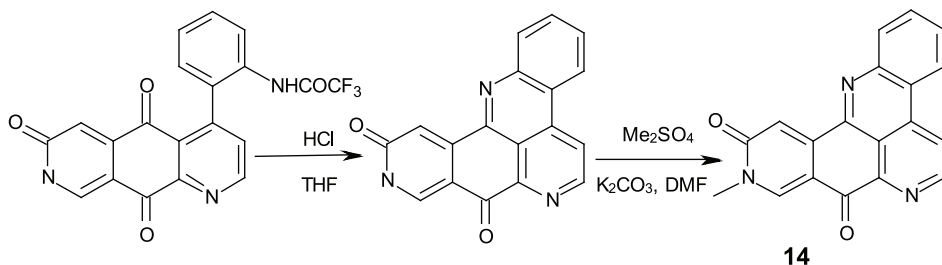
### AMFIMEDYNY

W 1999 roku wyizolowano z gąbek *Xestospongia sp.* neoamfimedynę (**15**) [17] a następnie deoksyamfimedynę (**16**) [18], wykazujące podobnie jak amfimedyna (**14**) aktywność cytotoksyczną. Pochodna **15** okazała się być inhibitorem topoizomerazy II.



Rysunek 5  
Figure 5

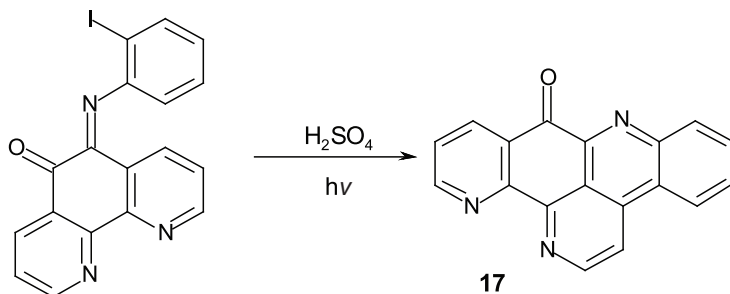
Pierwsza synteza amfimedyny **14** opisana została w 1988 roku [19]. Następnie opublikowano inne drogi syntezy połączeń tego alkaloidu [20, 21].



Schemat 3  
Scheme 3

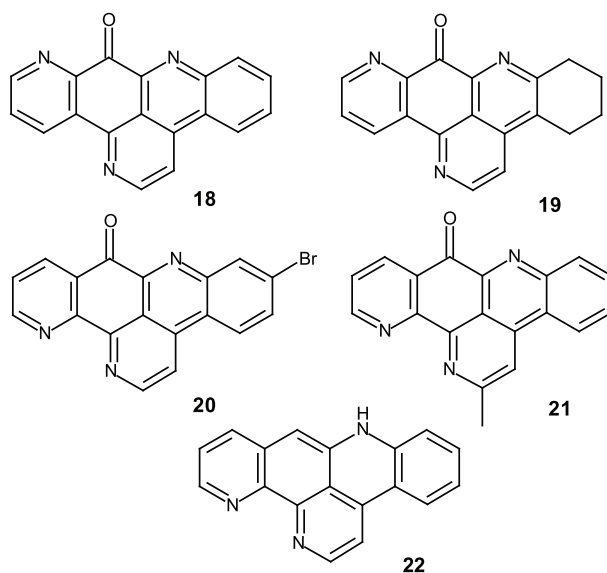
### ASCIDIDEMINY

Cytotoksyczna ascididemina (**17**) została wyizolowana po raz pierwszy w 1988 roku z osłonicy *Didemnum sp.* [22]. Od tamtego czasu wyizolowano szereg pochodnych tego układu, a także opracowano różne metody syntezy połączeń ascidideminy. Większość z nich wykazuje aktywność przeciwnowotworową. Syntezę chemiczną ascidideminy opisał Moody [23, 24].



Schemat 4  
Scheme 4

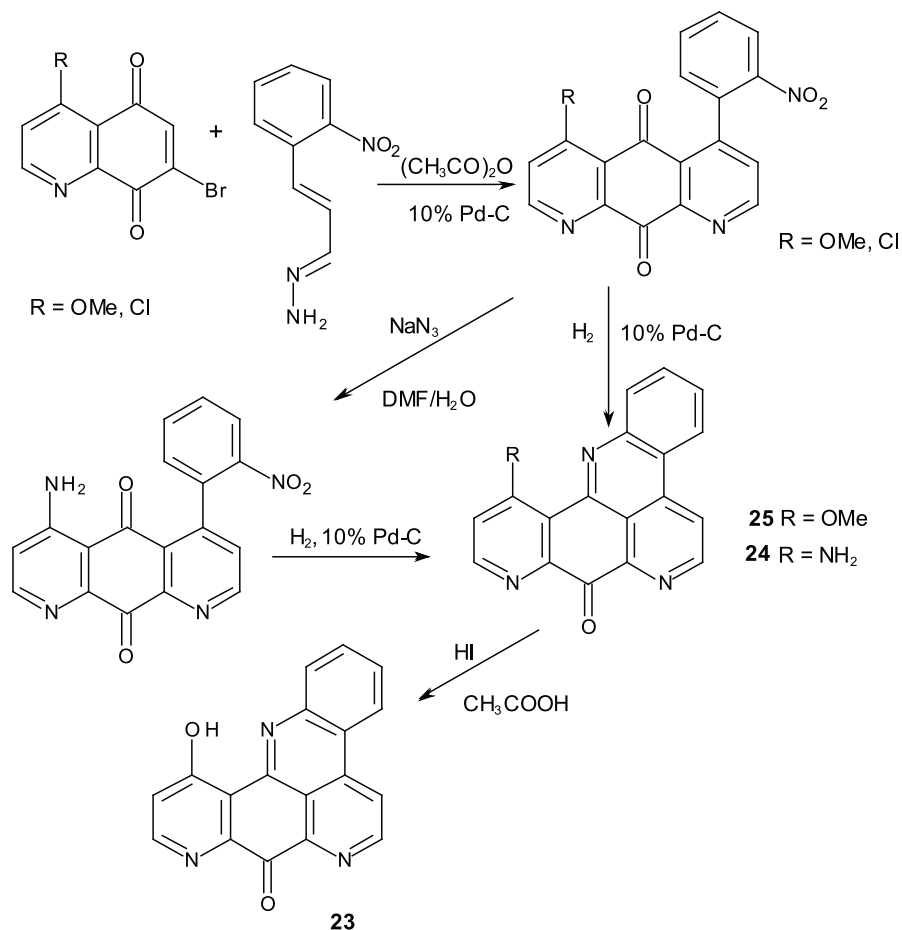
Ascididemina (**17**) wykazuje aktywność wobec *Trypanosoma b. brucei*, wywołującego śpiączkę afrykańską [25], a także wobec szczepów *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Cladosporium resinae* i *Bacillus subtilis* [26] oraz antygruźliczą wobec *Mycobacterium tuberculosis* [27]. Cytotoksyczność ascidideminy wiąże się z hamowaniem topoizomerazy II [28] oraz zdolnością do interkalacji DNA [29]. Spośród kilkudziesięciu analogów ascidideminy największą cytotoksycznością odznacza się izomer **18**, 1,2,3,4-tetrahydroascididemina (**19**), bromoleptoclidinon (**20**) i 6-metyloascididemina (**21**) [16]. 12-Deoksyascididemina (**22**) również jest aktywna wobec *T. b. brucei* [25].



Rysunek 6  
Figure 6

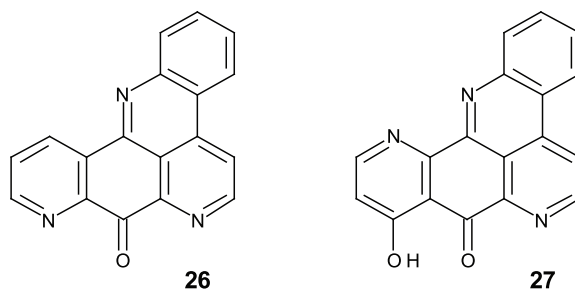
### ANALOGI MERIDINY

W 1991 roku z żachw *Amphicarpa meridiana* wyizolowano alkaloid meridinę (**23**) [28]. Następnie z żachw *Cystodytes dellechiaiei* wyizolowano jej aminopochodną: cystodaminę (**24**) [30]. Kitahara i in. opisali syntezę pochodnych meridiny [31].



Schemat 5  
Scheme 5

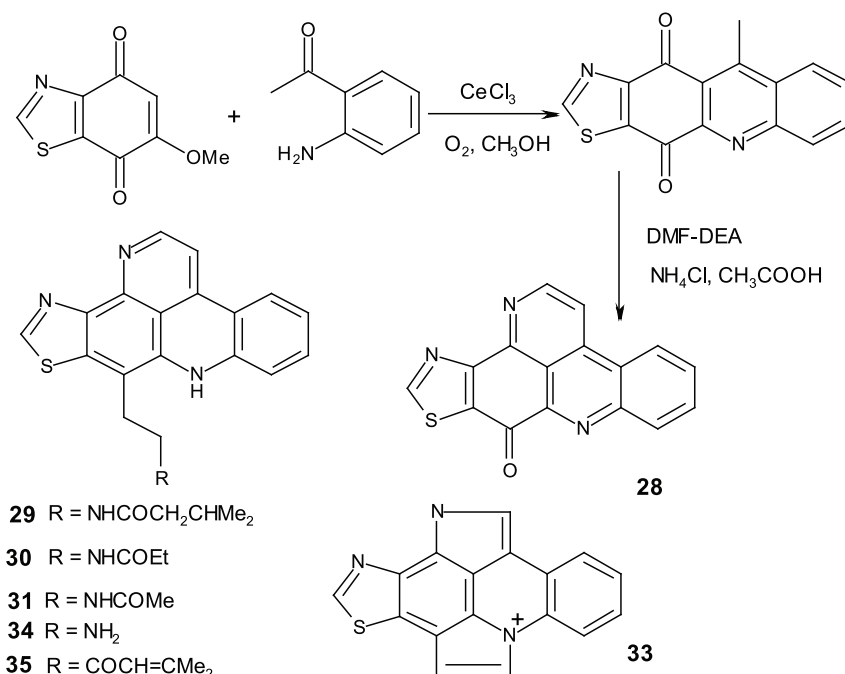
Zarówno pochodne meridyń (**23**) jak i jej regioizomeru wykazują właściwości cytotoksyczne [32, 33] np. cystodamina (**24**) przeciw ludzkim limfoblastom białaczki [30]. Największą aktywnością charakteryzują się połączenia **23–25** oraz dehydroksymeridyna (**26**). Spośród analogów regioizomeru meridyń najbardziej cytotoksyczna jest hydroksypochodna **27**.



Rysunek 7  
Figure 7

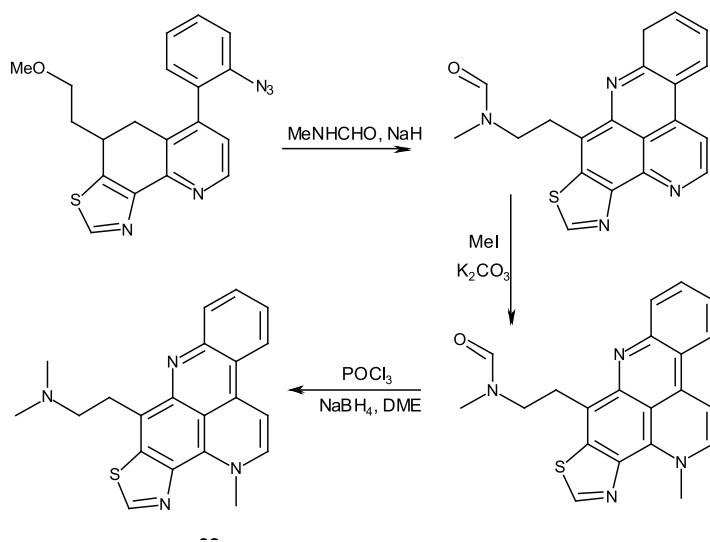
### POCHODNE KUANONIAMINY

Alkaloidy zawierające w swoim szkielecie pierścień tiazolu po raz pierwszy wyizolowano z osłonicy *Chelynotus semperi* i nazwano kuanoniaminami A-D **28–31** [34]. Regioizomer dercitina (**32**) i jej analogi oraz stelletamina (**33**) wyizolowane zostały z gąbek *Stelletta sp.* [16, 35]. *N*-deacylopo pochodną (**34**) wyizolowano z gąbek *Oceanapia sp.* a dehydrokuanoniaminę (**35**) z żachw *Cystodytes sp.* [36, 37]. Syntezę kuanoniaminy A (**28**) przeprowadzono w 1997 roku [38].



Schemat 6  
Scheme 6

Syntezę dercityny **32** przedstawiono w 1992 roku [39].



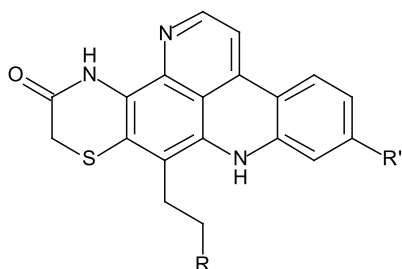
Schemat 7

Scheme 7

Największą cytotoksycznością spośród kuanoniamin odznaczają się kuanoniamina A (**28**) i D (**31**) oraz dehydrokuanoniamina (**35**) [15]. Dercityna (**32**) oprócz aktywności przeciwnowotworowej, wykazuje również aktywność wobec wirusa opryszczki (*herpes simplex*) i koronawirusa (*A-59 murine corona virus*) [15].

## SZERMILAMINY

Cytotoksyczne właściwości wykazują również wyizolowane z żachw *Cystodytes sp.* szermilaminy A-D **36–39**. Szermilaminę B (**37**) otrzymano w reakcji fotocyklizacji [16, 40].



**36** R = NHCOMe, R' = Br

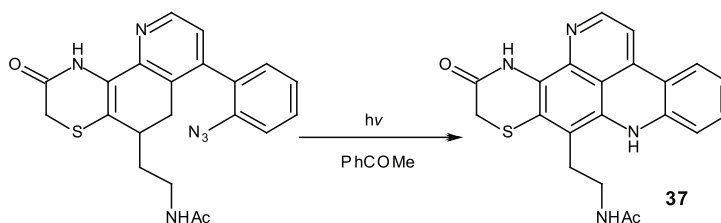
**37** R = NHCOMe, R' = H

**38** R = NHCOCH=C(Me)<sub>2</sub>, R' = H

**39** R = NMe<sub>2</sub>, R' = H

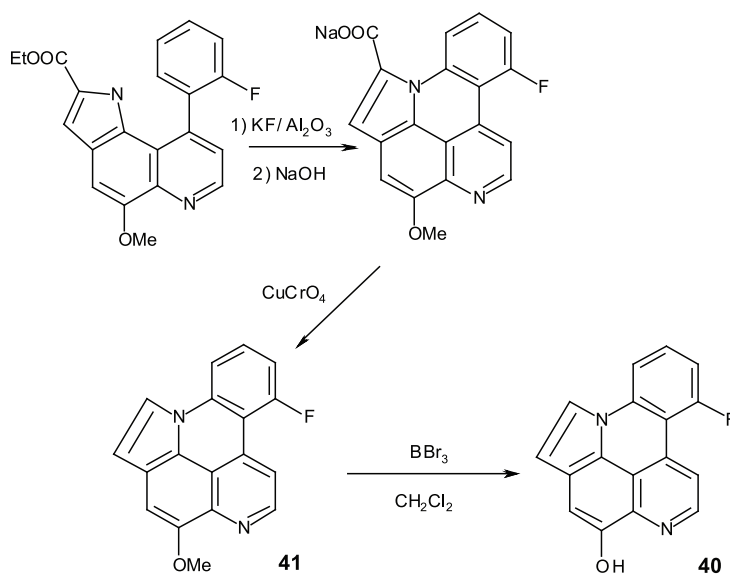
Rysunek 8

Figure 8



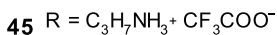
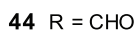
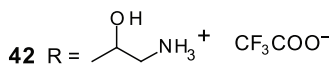
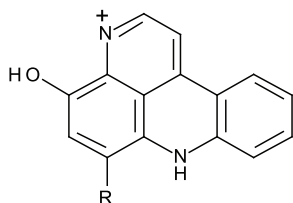
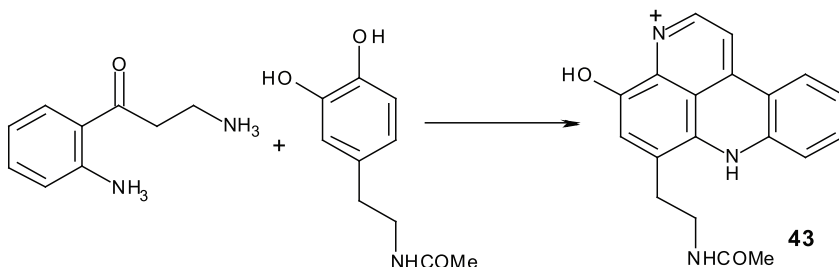
### ARNOAMINY

Alkaloidy zawierające pierścień pirolowy skondensowany z układem pirydoakrydyny wyizolowano z zachw *Cystodytes sp.* i nazwano arnoaminami [41]. Pochodne te wykazują aktywność przeciwnowotworową *in vitro* (hamują topoisomerazę II oraz mają właściwości interkalujące), zwłaszcza wobec komórek raka piersi. W 2000 roku przedstawiono syntezę arnoaminy A (**40**) i arnoaminy B (**41**) [16].



## STYELSAMINY

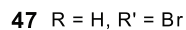
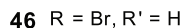
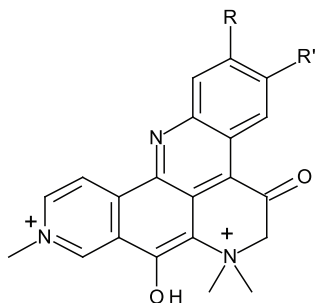
Wyizolowane z indonezyjskich żachw *Eusynstylea latericius* styelsaminy **42–45** wykazują aktywność cytotoksyczną wobec ludzkich komórek nowotworowych okrężnicy [16, 42]. Syntetycznie otrzymano styelsaminę B (**43**) [43].



Schemat 10  
Scheme 10

## PETROSAMINY

Petrosamina (**46**) wyizolowana została z karaibskich gąbek *Petrosia sp.* [44]. Jej izomer petrosamina B (**47**) wyizolowana z australijskich gąbek *Oceanapia sp.* hamuje działanie enzymu ASD u *Helicobacter pylori* [45].

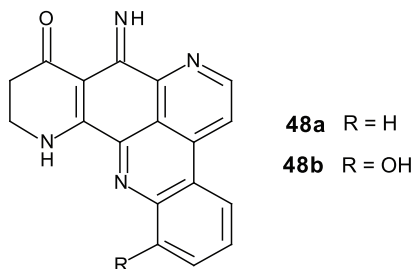


Rysunek 9  
Figure 9



## ECIONINY

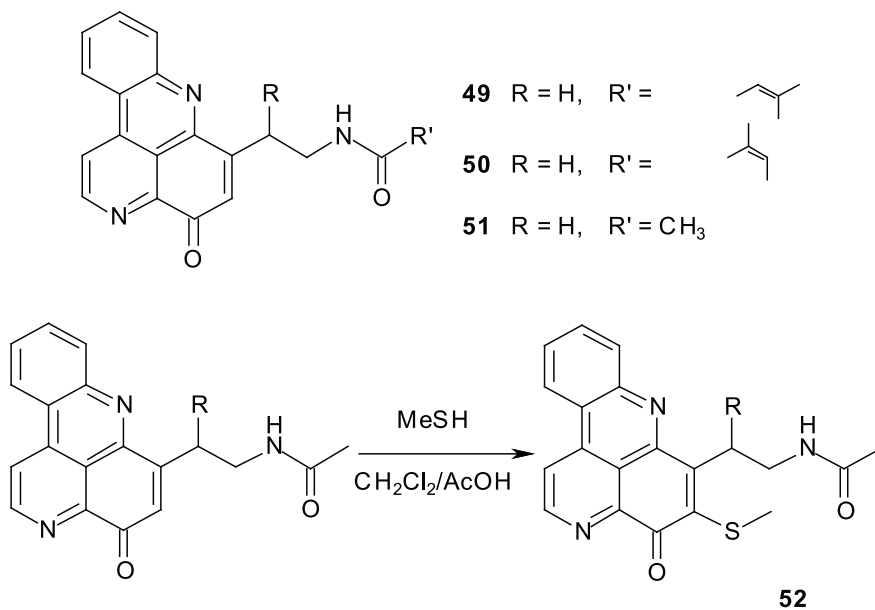
Nowe cytotoksyczne pirydoakrydyny wyizolowane z australijskich gąbek *Ecionema geodides* nazwano ecioninami A i B [46]. Zostały one poddane testom na aktywność przeciwnowotworową *in vitro* wobec ludzkich komórek nowotworowych pęcherza moczowego. Ecionina A (**48a**) wykazała aktywność wobec wszystkich badanych linii komórkowych [46].



Rysunek 10  
Figure 10

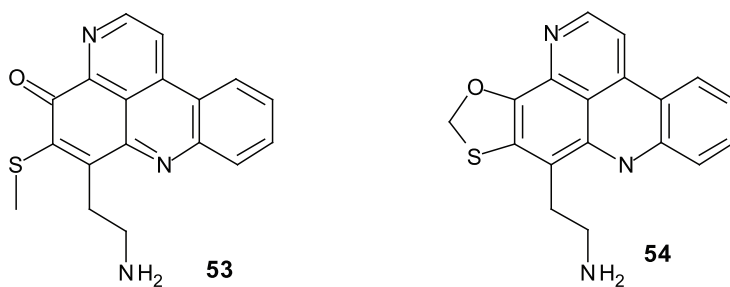
## POCHODNE CYSTODYTYNY

Cytotoksyczne *cystodytyny A* (**49**) i *B* (**50**) wyizolowane z gąbek *Didemnum sp.* są też czynnikami stymulującymi uwalnianie jonów wapnia z retikulum sarkoplazmatycznego odpowiednio 36 i 13 razy silniej od kofeiny [15]. Ich pochodna, o wysokiej cytotoksyczności wobec komórek białaczki diplamina (**52**), wyizolowana z osłonicy *Diplosoma sp.* została później otrzymana w wyniku syntezy chemicznej z cystodytyny J (**51**) [40].



Schemat 11  
Scheme 11

Analogiem diplaminy B (**53**) jest wyizolowana z ząchw *Lissoclinum cf. badium* lissoclinidyna B (**54**). Połączenia te stabilizują białko p53 i hamują aktywność ligazy ubikwityny, przez co indukują apoptozę [47].

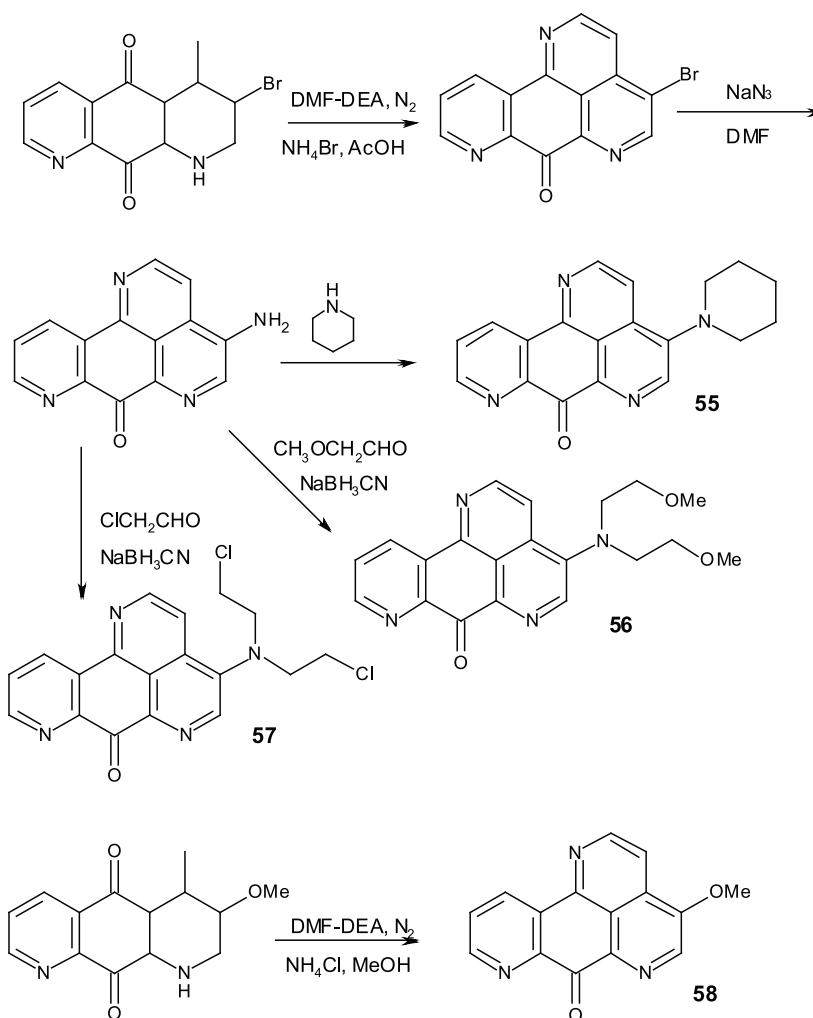


Rysunek 11  
Figure 11

## 2. SYNTETYCZNE POCHODNE 2,7-NAFTYRYDINY

## POCHODNE FENANTROLINONU

Wiele pochodnych fenantrolin-7-onu wykazuje aktywność przeciwnowotworową. Najwyższą cytotoksycznością odznaczają się połączenia **55–58**, zwłaszcza wobec linii komórek nowotworowych piersi, płuc i pęcherza moczowego [48].

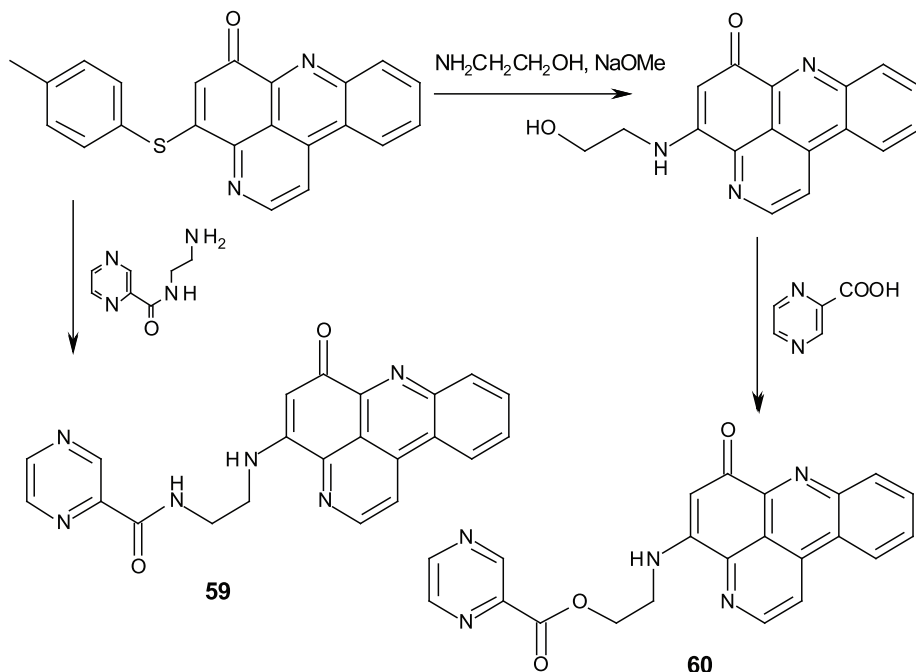


Schemat 12

Scheme 12

### POCHODNE PIRYDOAKRYDYNONU

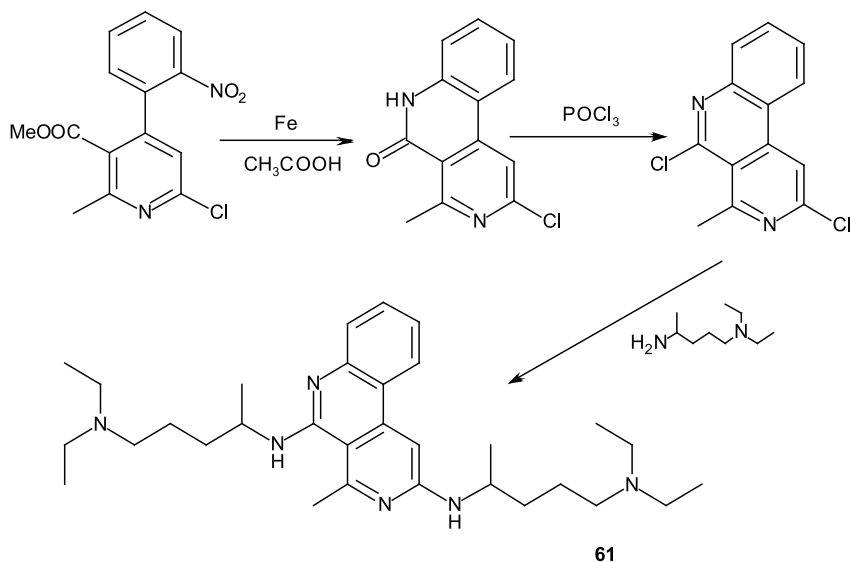
Spośród wielu pochodnych pirydo[2,3,4-*kl*]akrydyn-6-onu, przebadanych w kierunku działania przeciwgruźliczego, największą aktywność wobec *Mycobacterium tuberculosis* wykazują związki **59** i **60**. Jednocześnie odznaczają się one stosunkowo niedużą toksycznością [27].



Schemat 13  
Scheme 13

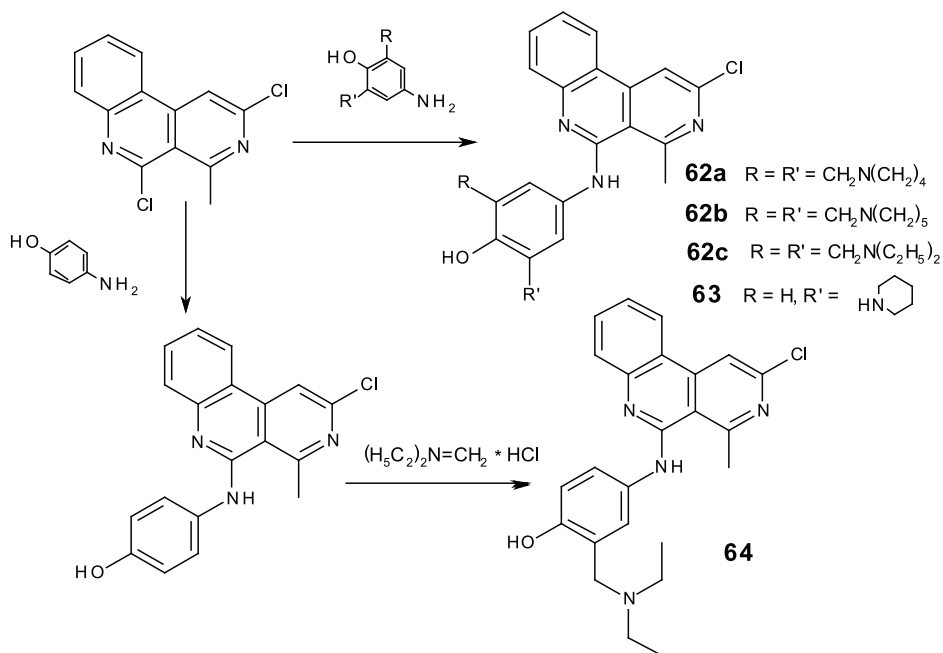
### BENZO[*c*][2,7]NAFTYRYDYNY

W 2006 roku opisano syntezę 2- i/lub 5-aminopochodnych benzo[*c*][2,7]nafytyrydyny o potencjalnej aktywności przeciwmalarycznej. Połączenia zostały przebadane *in vitro* przeciw szczepom *Plasmodium falciparum*. Najwyższą aktywność (porównywalną z chlorochiną) wykazał związek **61** [49].



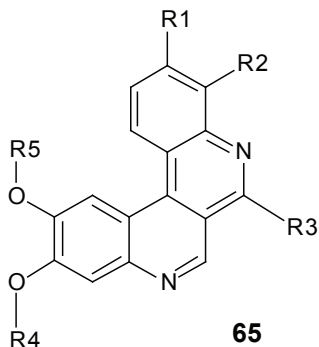
Schemat 14  
Scheme 14

Rok później opisano syntezę nowych 5-aryloaminopochodnych **62–64**, z których najlepszą aktywnością wobec *Plasmodium falciparum* odznaczały się związki **62a** i **62b** [50].



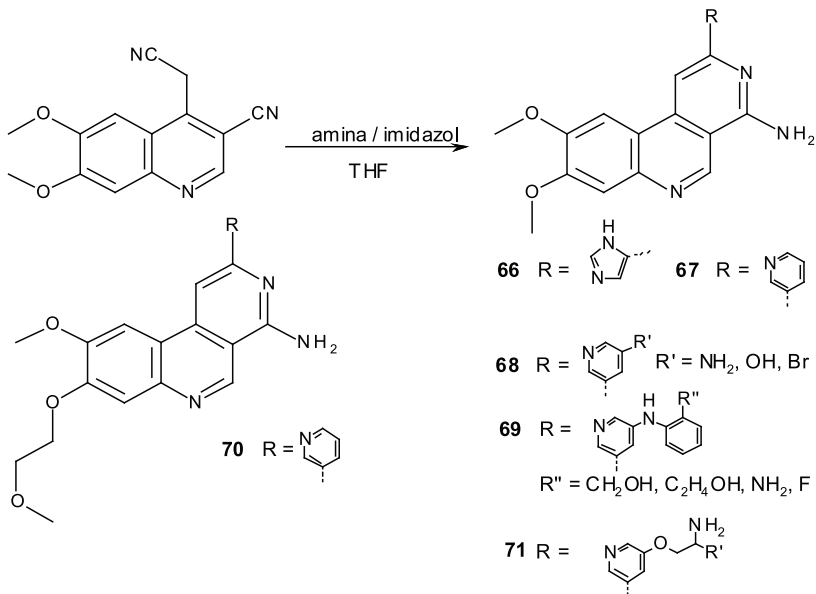
Schemat 15  
Scheme 15

Gopalsamy i in. opisali syntezę pochodnych dibenzo[*cf*][2,7]naftyrydyny **65**, które okazały się być silnymi i selektywnymi inhibitorami PDK 1, dzięki czemu hamują proliferację komórek nowotworowych, a także mogą powodować ich apoptozę [51].



Rysunek 12  
Figure 12

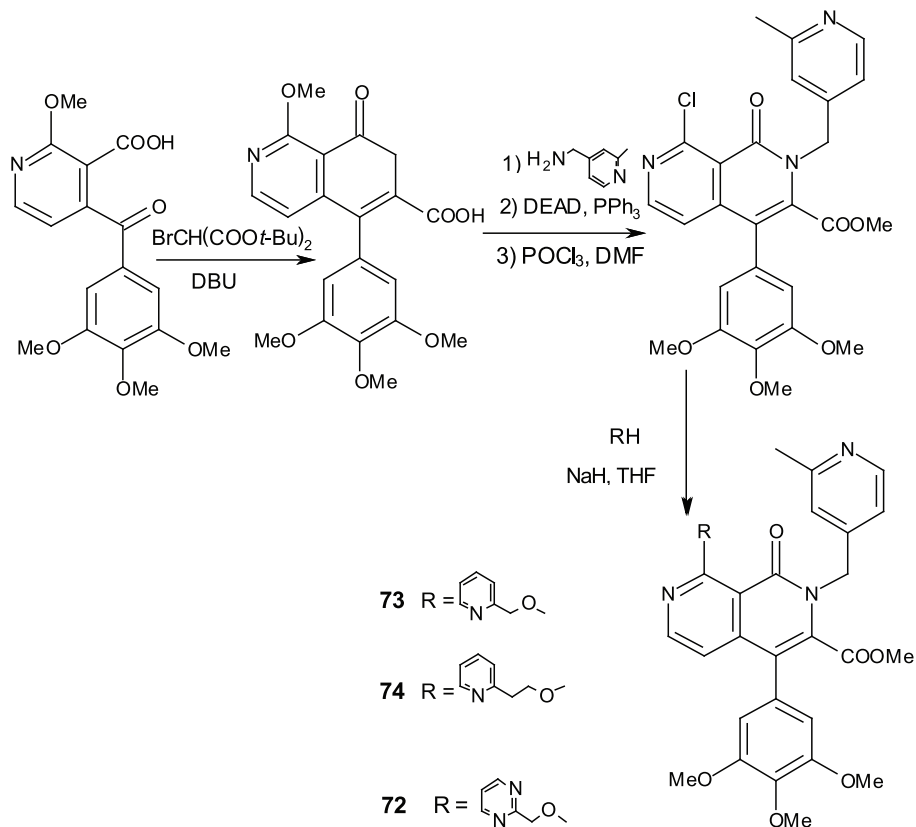
Opierając się na tych badaniach Kim i in. [52] otrzymali pochodne **66–70** a Nittoli i in. [53] pochodne **71** benzo[*c*][2,7]naftyrydyny, przeznaczone do testów w kierunku hamowania działania PDK-1.



Schemat 16  
Scheme 16

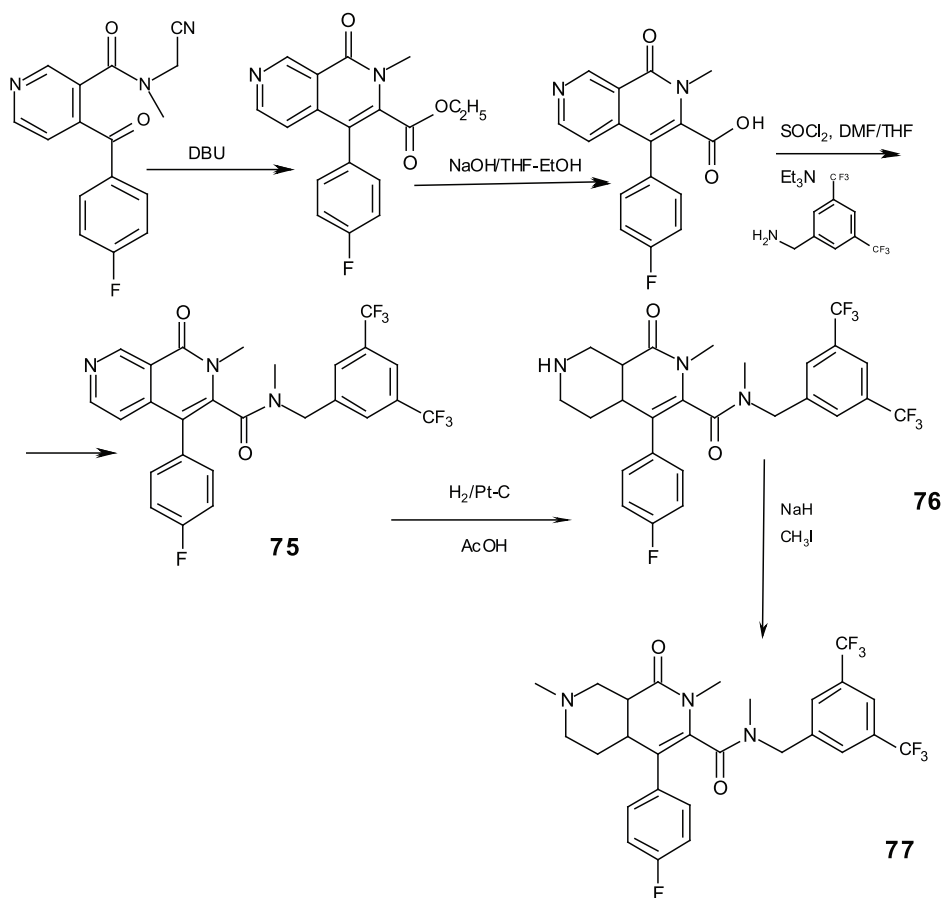
## POCHODNE KWASU 2,7-NAFTYRYDYN-3-KARBOKSYLOWEGO

Kikkawa i in. zsyntetyzowali chlorowodorek estru metyloвого 2-(2-metylo-pirydyn-4-ylo)metylo-4-(3,4,5-trimetoksyfenylo)-8-(pirymidyn-2-ylo)metoksy-1-okso-1,2-dihydro-2,7-naftyrydino-3-karboksylowego (T-0156) (**72**), który okazał się być silnym i selektywnym inhibitorem PDE5 [54]. W badaniach *in vitro* i *in vivo* działa silniej od stosowanego w leczeniu zaburzeń erekcji Sildenafilu [55]. Następnie opisano syntezę analogów T-0156 **72** o potencjalnej aktywności wobec PDE5, z których najsilniejsze a zarazem selektywne okazały się pochodne **73–74** [56].



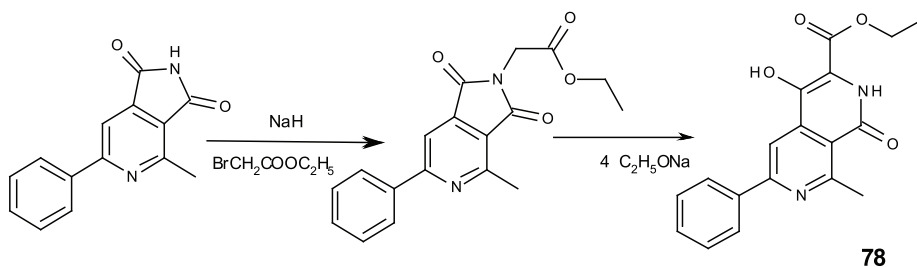
Schemat 17  
Scheme 17

Amid kwasu 4-(p-fluorofenyleno)-2-metylo-1-okso-1,2-dihydro-2,7-naftyrydino-3-karboksylowego (**75**) oraz jego pochodne **76–77** są antagonistami receptora NK<sub>1</sub>. Związki te mogą być wykorzystane w leczeniu stanów zapalnych, bólu, astmy, wymiotów czy reumatyzmu [57].



Schemat 18  
Scheme 18

W 2009 roku opisaliśmy syntezę estru etylowego kwasu 6-fenyl-4-hydroksy-8-metylo-1-okso-1,2-dihydro-2,7-naftyrydino-3-karboksyowego (**78**) hamującego *in vitro* wzrost komórek nowotworowych jajnika [58].

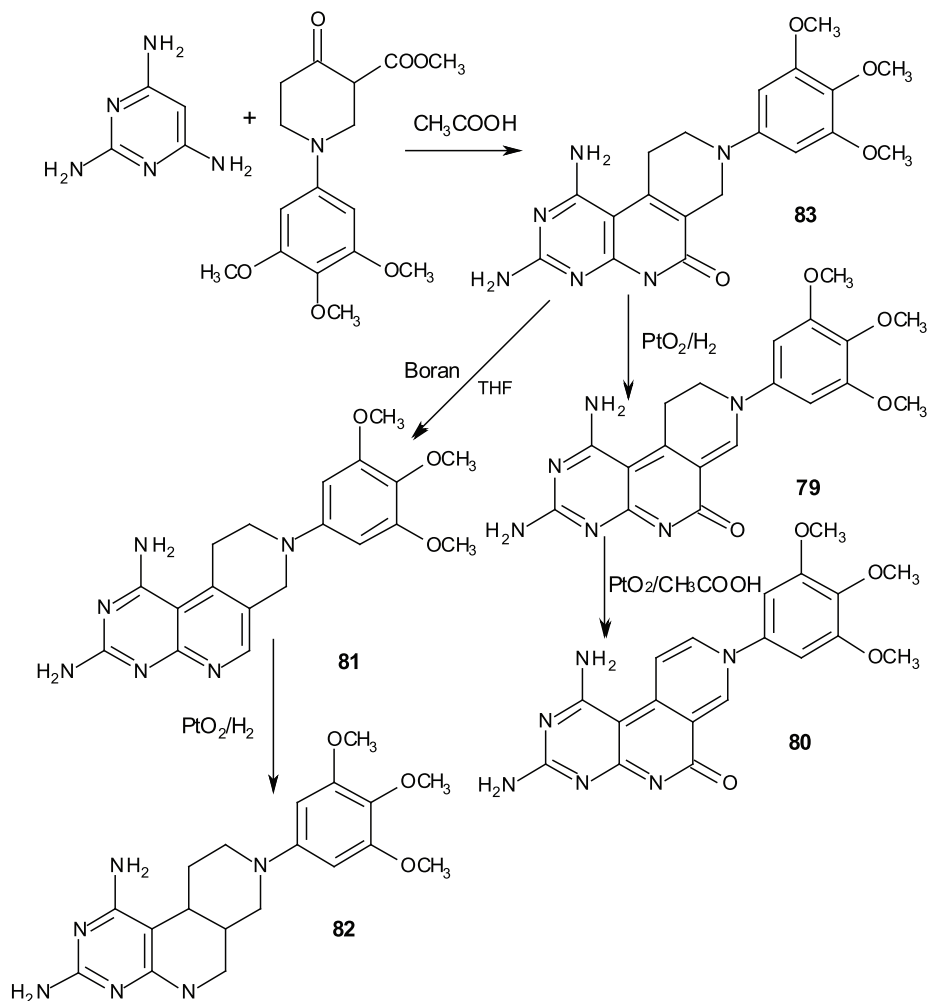


Schemat 19  
Scheme 19



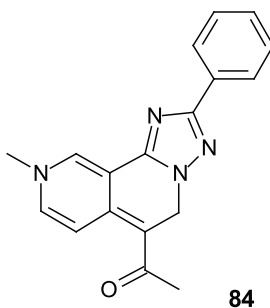
## INNE POCHODNE 2,7-NAFTYRYDINY

Pochodne pirymidyno[4,5-*c*][2,7]naftyrydyny **79–83** hamują reduktazę dihydrofolianową, wykazując właściwości przeciwnowotworowe i przeciwbakteryjne [59]. Najaktywniejsze jest połączenie **82**.



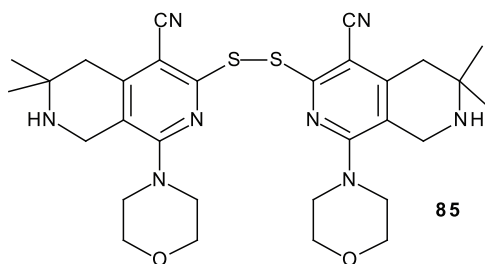
Schemat 20  
Scheme 20

2-Fenyl-6-karboksymetylo-9-metylo-5,9-dihydro-[1,2,4]triazolo[5,1-*a*][2,7]naftyrydyna (**84**) jest selektywnym agonistą receptora adenyzynowego  $\text{A}_3$ , przez co indukuje apoptozę komórek nowotworowych [60].



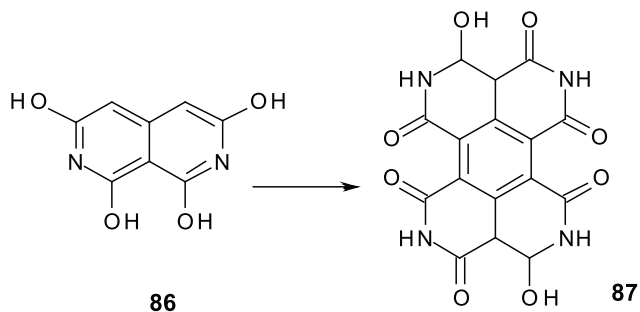
Rysunek 13  
Figure 13

W 2002 roku zaprezentowano syntezę disulfidu 2,7-naftyrydyny (**85**) o działaniu przeciwdrgawkowym [61].



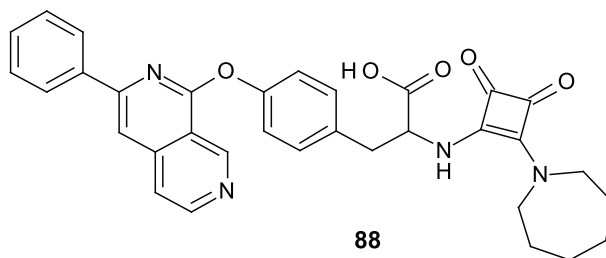
Rysunek 14  
Figure 14

1,3,6,8-Tetrahydroksynaftyrydynę (**86**) – inhibitor syntetazy lumazynowej w procesie syntezy ryboflawiny u *Schizosaccharomyces pombe* przekształcono w etra-azaperylenoheksaon (**87**) o zwiększonej aktywności przeciwbakteryjnej [62].



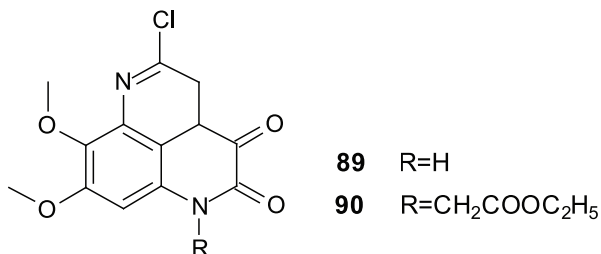
Schemat 21  
Scheme 21

Otrzymany syntetycznie 2-heksahydroazepino-1-{2-[p-(3-fenyl-2,7-naftyrydyn-1-yloksy)-fenylo]-1-karboksyetyloamino}cyklobut-1-en-3,4-dion (**88**) osłabia zdolność wiązania się integrzyn z ich ligandami [63].



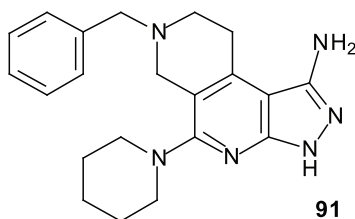
Rysunek 15  
Figure 15

Pochodne 2,3-diketopirydo[4,3,2-*de*]chinoliny wykazują aktywność cytotoksyczną; związek **89** wobec komórek raka płuc, nerek, prostaty, piersi i czerniaka, natomiast związek **90** wobec komórek raka płuc i piersi [64].



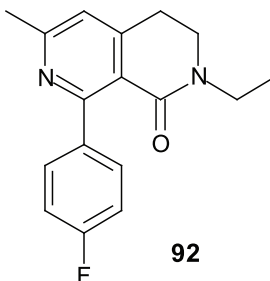
Rysunek 16  
Figure 16

Guo i in. opracowali syntezę 7-bezylo-5-(piperydyn-1-ylo)-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pirazolo[3,4-c][2,7]naftyrydyn-1-ylaminy (**91**), która jest agonistą BRS3 i może być wykorzystana w leczeniu otyłości [65].



Rysunek 17  
Figure 17

2-Etylo-8-(4-fluorofenylo)-6-metylo-3,4-dihydro-2H-[2,7]naftyrydyn-1-on (SK-126) (**92**) wykazuje właściwości przeciwwzapalne [66].



Rysunek 18  
Figure 18

## PODSUMOWANIE

Szkielet 2,7-naftyrydyny występuje w alkaloidach wyizolowanych z roślin i organizmów morskich. Wiele z tych naturalnie występujących związków wykazuje różnorodne działanie biologiczne. Ze względu na szerokie spektrum aktywności biologicznej wzrasta zainteresowanie naukowców pochodnymi 2,7-naftyrydyny. Podejmowane są próby zarówno wyizolowania nowych alkaloidów, jak również otrzymywania połączeń 2,7-naftyrydyny na drodze syntezy chemicznej. Duże nadzieje wiąże się z ich potencjalną aktywnością przeciwnowotworową. Zaawansowane są badania farmakologiczne T-0156, który okazał się być silniejszym i bardziej selektywnym związkiem od stosowanego w leczeniu Sildenafilu [55]. Do tej pory pochodne układu 2,7-naftyrydyny nie zostały wprowadzone do leczenia, jednakże wzrost liczby publikacji i patentów dotyczących syntezy i właściwości tych połączeń daje nadzieje na uzyskanie nowych, aktywnych farmakologicznie związków.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W.W. Paudler, T.J. Kress, *Adv. Heterocyclic Chem.*, 1970, **11**, 123.
- [2] G.Y. Leshner, E.J. Froelich, M.D. Gruett, J.H. Bailery, R.P. Brundage, *J. Med. Pharm. Chem.*, 1962, **91**, 1063.
- [3] S. Gabriel, J. Colman, *Chem. Ber.*, 1902, **35**, 1358.
- [4] J.W. Huff, *J. Biol. Chem.*, 1947, **164**, 151.
- [5] J.U. Rao, G.S. Giri, T. Hanumaiah, K.V.J. Rao, *J. Nat. Prod.*, 1986, **49**, 346.
- [6] F. Bracher, *Liebigs Ann. Chem.*, 1989, **1**, 87.
- [7] S.C. Liu, B. Oguntimein, C.D. Hufford, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1990, **34**, 529.
- [8] J.R. Peterson, J.K. Zjawiony S. Liu, C.D. Hufford, A.M. Clark, R.D. Rogers, *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 4069.
- [9] I. Muhammad, D.C. Dunbar, S. Takamatsu, L.A. Walker, A.M. Clark, *J. Nat. Prod.*, 2001, **64**, 559.

- [10] J. Kluza, R. Mazinghien, K. Degardin, A. Lansiaux, C. Bailly, *Eur. J. Pharm.*, 2005, **525**, 32.
- [11] M. Janot, J. Guilhem, O. Coutz, E. Venera, E. Clonga, *Ann. Pharm. Fr.*, 1979, **37**, 413.
- [12] H. Gross, D.E. Goeger, P. Hills, S.L. Mooberry, D.L. Balantine, T.F. Murray, F.A. Valeriotte, W.H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, 2006, **69**, 640.
- [13] M. Lotter, J. Schilling, E. Reimann, F. Bracher, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2006, **339**, 677.
- [14] F. J. Schmitz, S.K. Agarwal, P.G. Schmidt, S.P. Gunasekera, J.N. Schooley, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 4835.
- [15] T.F. Moliński, *Chem. Rev.*, 1993, **93**, 1825.
- [16] E. Delfourne, J. Bastide, *Med. Res. Rev.*, 2003, **23**, 234.
- [17] E.S. Guzman, B. Carte, N. Troupe, D.J. Faulkner, M.K. Harper, G.P. Concepcion, G.C. Mangalindan, S.S. Matsumoto, L.R. Barrows, C.M. Ireland, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 1400.
- [18] D. Tasdemir, K.M. Marshall, G.C. Mangalindan, L.R. Barrows, M.K. Harper, C.M. Ireland, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 3246.
- [19] A.M. Echavarren, J.K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 405.
- [20] A. Kubo, S. Nakahara, *Heterocycles*, 1988, **27**, 2095.
- [21] R.H. Prager, C. Tsopelas, *Heterocycles*, 1989, **29**, 847.
- [22] J. Kobayashi, J. Cheng, H. Nakamura, Y. Ohizumi, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 1177.
- [23] C.J. Moody, C.W. Rees, R. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4375.
- [24] C.J. Moody, C.W. Rees, R. Thomas, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 3589.
- [25] Y. Feng, A. Rohan, R.A. Davis, M.L. Sykes, V.M. Avery, A.R. Carroll, D. Camp, R.J. Quinn, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 2477.
- [26] N. Bontemps, D. Bry, S. Lopez-Legentil, A. Simon-Levert, C. Long, B. Banaigs, *J. Nat. Prod.*, 2010, **73**, 1044.
- [27] D.R. Appleton, A.N. Pearce, B.R. Copp, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 4977.
- [28] F.J. Schmitz, E.S. DeGuzman, M.B. Hossain, D. van der Helm, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 804.
- [29] I. Bonnard, N. Bontemps, S. Lahmy, B. Banaigs, G. Combaut, C. Francisco, P. Colson, C. Houssier, C. Bailly, M.J. Waring, *Anti-cancer Drug Design*, 1995, **10**, 333.
- [30] N. Bontemps, I. Bonnard, B. Banaigs, G. Combaut, C. Francisco, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 7023.
- [31] Y. Kitahara, F. Tamura, M. Nishimura, A. Kubo, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 8421.
- [32] J.A. de la Fuentez, M.J. Martín, M.M. Blanco, E. Pascual-Alfonso, C. Avendaño, J.C. Menéndez, *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, **9**, 1807.
- [33] R.E. Longley, O.J. McConnell, E. Essich, D. Harmody, *J. Nat. Prod.*, 1993, **56**, 915.
- [34] A.R. Carroll, P.J. Scheuer, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4426.
- [35] G.P. Gunawardana, U. Premachandran, N.S. Burres, D.N. Whittern, R. Henry, S. Spanton, J.B. McAlpine, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 1523.
- [36] C. Eder, P. Schupp, P. Proksch, V. Wray, K. Steube, C.E. Muller, W. Frobenius, M. Herderich, *J. Nat. Prod.*, 1998, **61**, 301.
- [37] L.A. McDonald, G.S. Elredge, L.R. Barrows, C.M. Ireland, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 3819.
- [38] Y. Kitahara, S. Nakahara, T. Yonezawa, M. Nagatsu, Y. Shibano, A. Kubo, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 17029.
- [39] M.J. Bishop, M.A. Ciufolini, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 1008.
- [40] M.A. Ciufolini, Y.C. Shen, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 4709.
- [41] A. Pulbrukarn, B.S. Davidson, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 1657.
- [42] B.R. Copp, J. Jompa, A. Tahir, C.M. Ireland, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 8024.
- [43] D. Skyler, C.H. Heathcock, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 4323.
- [44] T.F. Moliński, E. Fahy, D.J. Faulkner, G.D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 1340.
- [45] A.R. Carroll, A. Ngo, R.J. Quinn, J. Redburn, J.N.A. Hooper, *J. Nat. Prod.*, 2005, **68**, 804.

- [46] E.C. Barnes, N.A.B.M. Said, E.D. Williams, J.N.A. Hooper, R.A. Davis, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 283.
- [47] J.A. Clement, M. Li, S.M. Hecht, D.G.I. Kingston, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 10022.
- [48] E. Delfourne, R. Kiss, L. Le Corre, F. Dujols, J. Bastide, F. Collignon, B. Lesur, A. Frydman, F. Darro, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, **12**, 3987.
- [49] K. Gorlitzer, Ch. Bonnekessel, P.G. Jones, A. Paluszczak, R.W. Hartmann, *Pharmazie*, 2006, **61**, 975.
- [50] K. Gorlitzer, C.H. Enge, P.G. Jones, H. Jomaa, J. Wiesner, *Pharmazie*, 2007, **62**, 89.
- [51] A. Gopalsamy, M. Shi, D.H. Boschelli, R. Williamson, A. Olland, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 5547.
- [52] K.H. Kim, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **19**, 5225.
- [53] T. Nattoli, G.R. Dushin, C.I. Cheung, M.B. Floyd, H. Fraser, A. Olland, Y. Hu, G. Grosu, X. Han, K. Arndt, B. Guo, A. Wissner, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 1379.
- [54] K. Kikkawa, T. Noto, K. Yano, H. Inoue, H. Mochida, M. Takagi, *Jpn. J. Pharmacol.*, 2001, **85**, 282P.
- [55] H. Mochida, M. Takagi, H. Inoue, T. Noto, K. Yano, K. Fujishige, T. Sasaki, K. Yuasa, J. Kotera, K. Omori, *Eur. J. Pharm.*, 2002, **456**, 91.
- [56] T. Ukita, Y. Nakamura, A. Kubo, Y. Yamamoto, Y. Moritani, K. Saruta, T. Higashijima, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 2341.
- [57] Y. Ikeura, T. Tanaka, Y. Kiyota, S. Morimoto, M. Ogino, T. Ishimaru, I. Kamo, T. Doi, H. Natsugari, *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, **45**, 1642.
- [58] E. Wagner, A. Wójcicka, I. Bryndal, T. Lis, *Polish J. Chem.*, 2009, **83**, 207.
- [59] A. Gangjee, J. Shi, S.F. Queener, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 1930.
- [60] Y. Yao, Y. Sei, M.P. Abbracchio, J.-L. Jiang, Y.-C. Kim, K.A. Jacobson, *Bioch. Bioph. Res. Commun.*, 1997, **232**, 317.
- [61] E.G. Paronikyan, A.S. Noravyan, I.A. Dzhagatspanyan, I.M. Nazaryan, R.G. Paronikyan, *Pharm. Chem. J.*, 2002, **36**, 465.
- [62] Y. Zhang, B. Illarionov, A. Bacher, M. Fischer, G.I. Georg, Q. Ye, D. Velde, P. E. Fanwick, Y. Song, M. Cushman, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 2769.
- [63] J. Clifford, C. McKay, J.R. Porter, *PCT. Int. Appl. WO 2002042264*, UK, C.A., **136**, 401746, 2002.
- [64] Q. Ding, J.W. Lown, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 7965.
- [65] Ch. Guo, P.R. Guzzo, M. Hadden, B.J. Sargent, L. Yet, Y. Kan, O. Palyha, T.M. Kelly, X. Guan, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **20**, 2785.
- [66] K. Kang, H. Kim, K.I. Kim, Y. Yang, D.Y. Yoon, J.H. Kim, J.H. Ryu, E.J. Noh, S.D. Jeon, J.S. Lim, *Bioch. Pharm.*, 2008, **75**, 1054.

Praca wpłynęła do Redakcji 17 grudnia 2010