

Э. Абеле,\* Р. Абеле, Л. Голомба, Ю. Вишневская, Т. Береснева,  
К. Рубина, Э. Лукевиц

## ОКСИМЫ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ДВУМЯ И ТРЕМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

### II.\*\* РЕАКЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

#### (ОБЗОР)

Обобщены данные по реакциям пиридазиновых, пиримидиновых, пиразиновых, триазиновых, оксазиновых, тиазиновых, оксадиазиновых и тиадиазиновых альдоксимов, кетоксимов и амидоксимов и их производных. Отдельно рассмотрен синтез новых гетероциклов на основе оксимов шестичленных гетероциклических соединений с двумя и тремя гетероатомами. Приведены также основные результаты исследования биологической активности этих оксимов и их эфиров.

**Ключевые слова:** оксадиазин, оксазин, оксим, пиразин, пиридазин, пиримидин, тиадиазин, тиазин, триазин.

Оксимы шестичленных гетероциклических соединений с двумя и тремя гетероатомами широко применяются как интермедиаты в тонком органическом синтезе. Методы их получения и особенности строения были рассмотрены в обзоре [1]. В данной статье обсуждены реакции пиридазиновых, пиримидиновых, пиразиновых, триазиновых, оксазиновых, тиазиновых, оксадиазиновых и тиадиазиновых альдоксимов, кетоксимов и амидоксимов и их производных. В отдельный раздел выделены методы синтеза новых гетероциклических систем из производных этих оксимов. В последнем разделе этого обзора приведены некоторые результаты исследования биологической активности эфиров этих оксимов.

## 1. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ОКСИМОВ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ДВУМЯ И ТРЕМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

### 1.1. Синтез O-производных оксимов

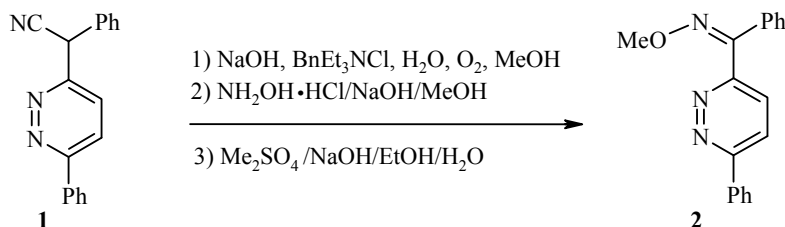
#### 1.1.1. O-Эфиры пиридазиновых оксимов

Основным методом получения эфиров пиридазиновых оксимов является их алкилирование алкилгалогенидами в системе NaH/ДМФА [2]. Кроме того O-эфиры пиридазиновых оксимов были получены из карбонилпроизводных и гидрохлоридов O-алкилпроизводных гидросиламинов в присутствии ацетата натрия в метаноле [3].

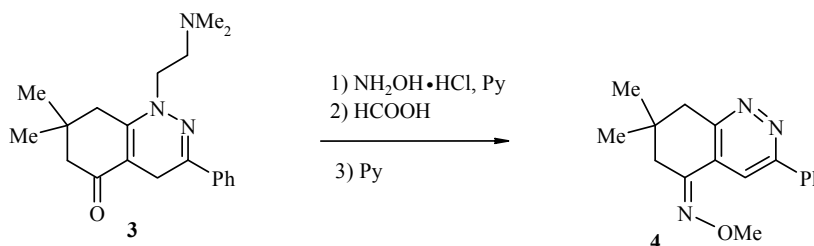
\* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

\*\* Сообщение I см. [1].

Разработан трёхстадийный метод синтеза O-эфирных производных пиридазинового кетоксима **2** из нитрила **1** [4]. Механизм реакции включает оксидативный гидролиз исходного нитрила до кетона с последующим синтезом оксимного эфира **2** в условиях межфазного катализа.



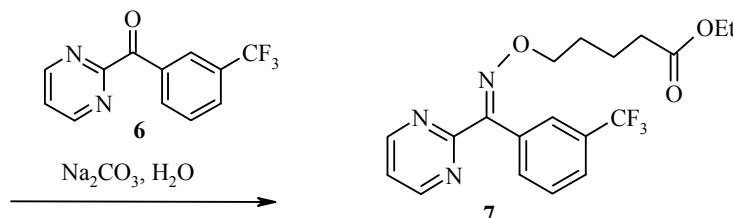
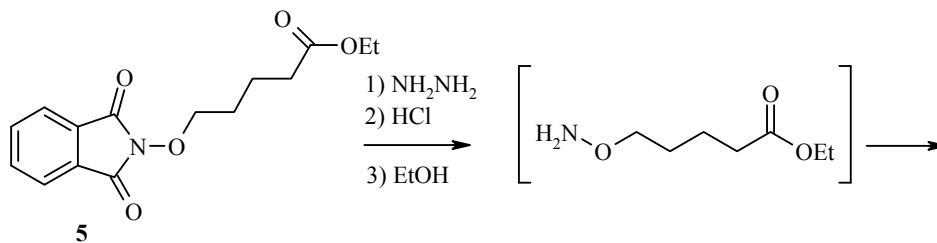
O-Метилоксим 7,7-диметил-3-фенил-7,8-дигидро-6H-циннолин-5-она (**4**) получен в реакции 2-диметиламинопроизводного **3** в системе солянокислый гидроксилламин/пиридин с последующим взаимодействием с муравьиной кислотой и пиридином. В результате реакции происходит ароматизация пиридазинового цикла [5].



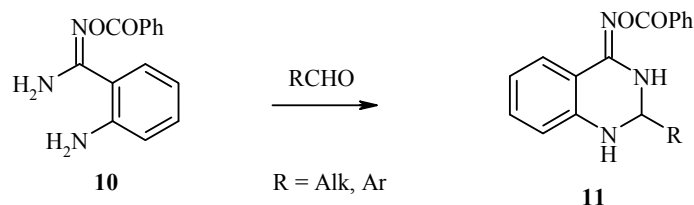
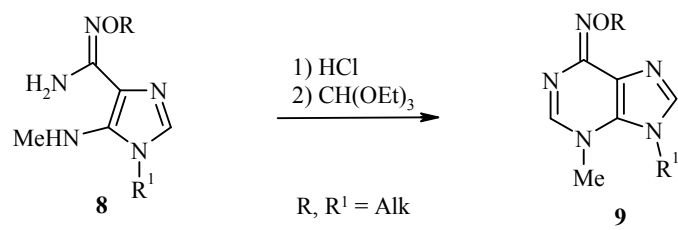
O-Ацетилоксим 2-гидрокси-5-хлорпиридазин-3-карбальдегида получен из соответствующего оксима и уксусного ангидрида [6]. Разработан также метод синтеза эфиров пиридазиновых оксимов из дихлорпроизводных пиридазинов и различных оксимов в системах NaN/ДМФА или NaOH/ацетон [7].

### 1.1.2. O-Эфиры пиридазиновых оксимов

O-Эфиры пиридазиновых оксимов обычно получают из оксимов и алкилгалогенидов в системах K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeCN [8] или NaN/ДМФА [9]. В литературе также имеются сведения о синтезе пиридазиновых оксимных эфиров из соответствующих карбонильных соединений и O-алкоксигидроксиламинов [2, 10, 11]. Например, реакция фталимидного производного **5** с гидразином и далее с соляной кислотой приводит к образованию O-алкилгидроксиламина, который легко конденсируется с пиридазиновым кетоном **6** в присутствии водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и дает O-алкилоксим **7** [2].



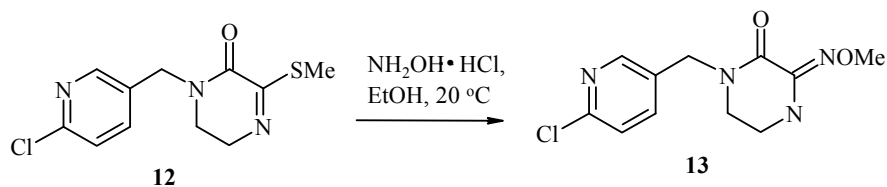
Циклизация O-эфиров имидазольных амидоксимонов **8** триэтилортоформатом в присутствии соляной кислоты дает адениновые O-алкилоксимы **9** [12, 13]. Похожая реакция амина **10** с альдегидами приводит к эфирам **11** [14].



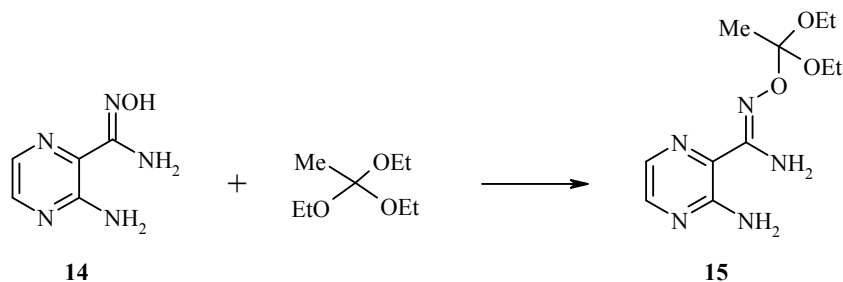
O-Ацилированные пиридиновые оксимы также были получены из соответствующих оксимонов и хлоридов или ангидридов кислот [15–18].

### 1.1.3. O-Эфиры пиазиновых оксимонов

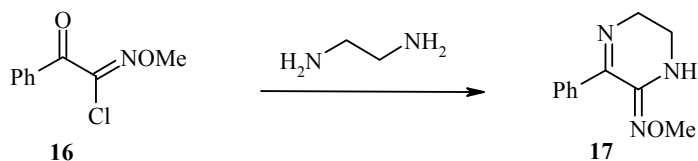
Основной метод получения O-эфиров пиазиновых и хиноксалиновых оксимонов основан на алкилировании оксимонов алкилгалогенидами в присутствии гидрида натрия [19, 20] или изопропилата натрия в 2-пропанол [21]. Кроме того O-эфиры пиазиновых оксимонов были получены из карбонилпроизводных и гидрохлоридов O-метилгидроксиламинов в присутствии  $\text{NaHCO}_3$  в водном этаноле [22]. В литературе имеется один пример синтеза 3-метилоксида 1-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]пиперазин-2,3-диона (**13**) нуклеофильным замещением метилтиогруппы производного 3-метилтио-5,6-дигидропиазин-2-она **12** [23].



Интересно, что нагревание смеси оксима 2-аминопиразин-3-карбоксамиды (**14**) с триэтилортоацетатом приводит к образованию эфира **15** с выходом 53% [24].



В результате циклизации производного гидроксимоилхлорида **16** с этилендиамином образуется O-метилоксим 3-фенил-5,6-дигидро-2(1H)-пиразина (**17**) [25].

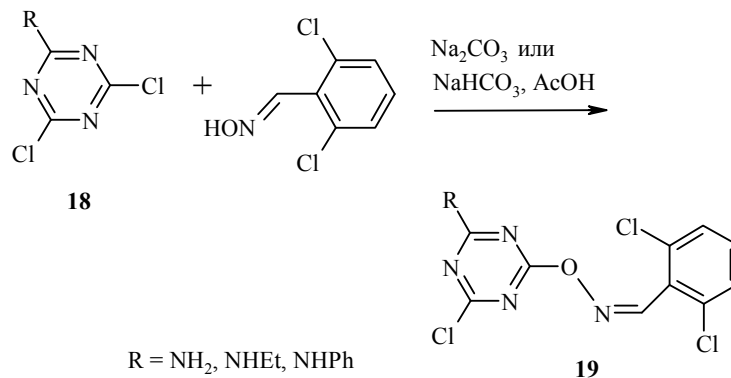


Синтез O-ацилпроизводных пиразиновых и хиноксалиновых оксимов осуществлен ацилированием оксимов в присутствии уксусного ангидрида [26, 27] или с использованием алкилизоцианатов [28, 29].

#### 1.1.4. O-Эфиры 1,2,4- и 1,3,5-триазиновых оксимов

O-Метилэфиры 1,2,4-триазиновых оксимов получены алкилированием оксимов диметилсульфатом в присутствии NaH в ДМФА [30]. O-Ацетилпроизводные 1,2,4-триазиновых оксимов получены в системе оксим/уксусный ангидрид/пиридин/бензол [31].

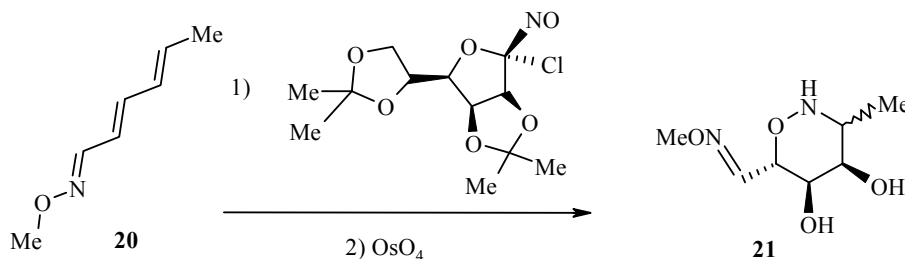
Реакции производных 2,4-дихлортриазинов **18** с 2,6-дихлорбензальдоксимом в водном растворе  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  или  $\text{NaHCO}_3$  дают O-эфиры **19** [32]. Эфирные производные триазиновых оксимов применяются в качестве фотоактивных агентов [33].



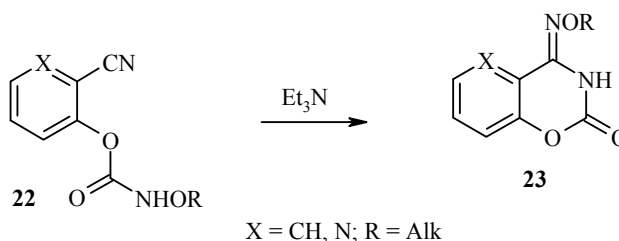
O-Ацилированные 1,3,5-триазиновые оксими были получены из соответствующих оксимов и хлоридов [34] или ангидридов кислот [35, 36].

### 1.1.5. O-Эфиры 1,2-, 1,3-, 1,4-оксазиновых и 1,4-тиазиновых оксимов

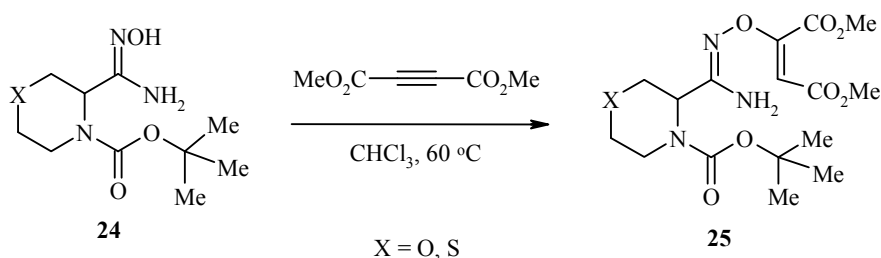
O-Эфиры 1,2-оксазиновых оксимов были получены из карбонилпроизводных и гидрохлоридов O-метилгидроксиламинов в присутствии NaHCO<sub>3</sub> в водном этаноле [37]. Циклизация O-метилоксима гекса-2,4-диеналей (**20**) в присутствии хирального хлорнитрозодиенофила в хлороформе с последующим окислением (OsO<sub>4</sub>) дает 1,2-оксазиновый O-метил-оксим **21** [38, 39].



Циклизация производных ацилированных *o*-цианофенолов **22** в присутствии Et<sub>3</sub>N приводит к оксимным эфирам 1,3-оксазинов **23** [40, 41].



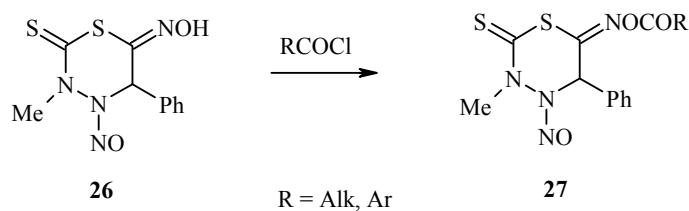
Присоединение диметилацетилендикарбоксилата к производным морфолинового или 1,4-тиазинового оксимов **24** дает оксимные эфиры **25** в качестве единственных продуктов [42].



O-Ацетилпроизводные морфолиновых оксимов получены в системе оксим/ацилхлорид/этилацетат или в хлороформе [43, 44].

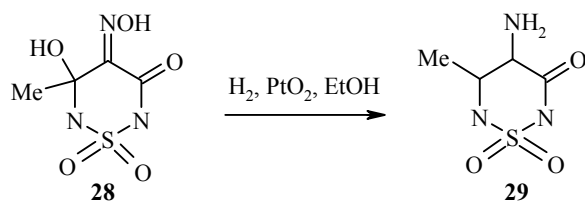
### 1.1.6. O-Эфиры 1,3,4-тиадиазиновых оксимов

Ацилирование 6-гидроксиимино-3-метил-4-нитрозо-5-фенилтетрагидро-1,3,4-тиадиазин-2-тиона (**26**) в системе ацилхлорид/пиридин/MeCN дает ацилированные оксимины **27** с выходом 16–72% [45, 46].

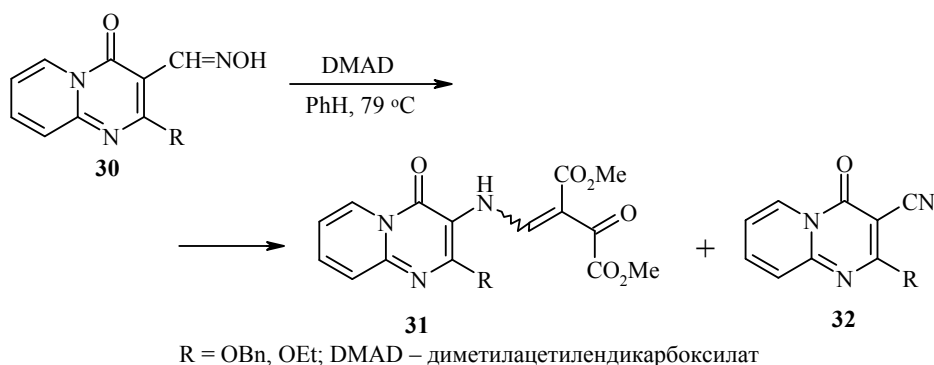


## 1.2. Превращения оксимной группы

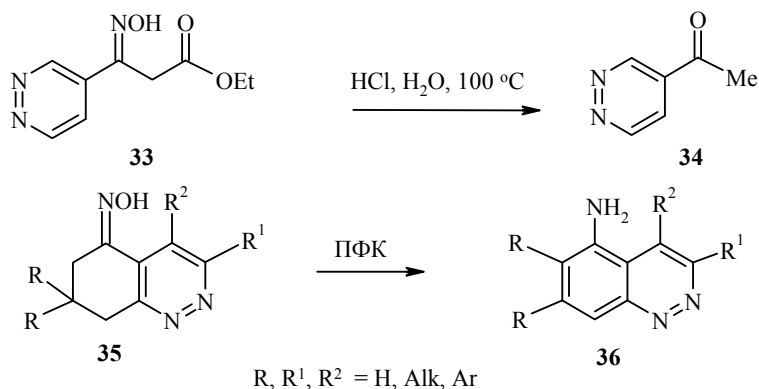
Пиридазиновые кетоксимины и их O-эфиры легко восстанавливаются до соответствующих аминов в присутствии  $\text{LiAlH}_4$  в диэтиловом эфире [47, 48] или в системе  $\text{H}_2/\text{PtO}_2$  [49]. Гидрирование урацильных оксимов в присутствии никелевых катализаторов также приводит к соответствующим аминам [50]. Восстановление 1,2,4-триазольных кетоксиминов в присутствии пекарских дрожжей приводит к вторичным триазольным спиртам [51]. Синтез соответствующих гидросиламинов [52] или аминов [53, 54] легко осуществлен восстановлением 1,2- и 1,3-оксазиновых кетоксиминов в присутствии  $\text{NaCNBH}_3$  [52] или  $\text{LiAlH}_4$  [54]. Гидрирование оксимной группы 1,2-тиазиновых кетоксиминов в присутствии никеля Ренея в уксусной кислоте дает первичные амины [55]. Однако гидрирование 1,2,6-тиадиазинового оксима **28** на  $\text{PtO}_2$  приводит к продукту **29**. Таким образом, в данной реакции кроме гидрирования оксимной группы наблюдается восстановление спиртовой группы в тиадиазинном кольце [56].



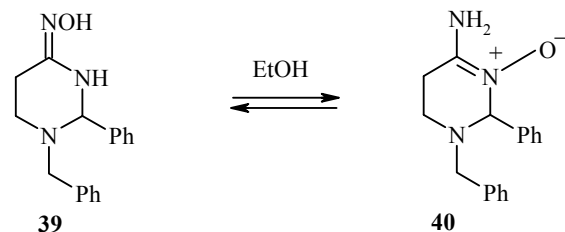
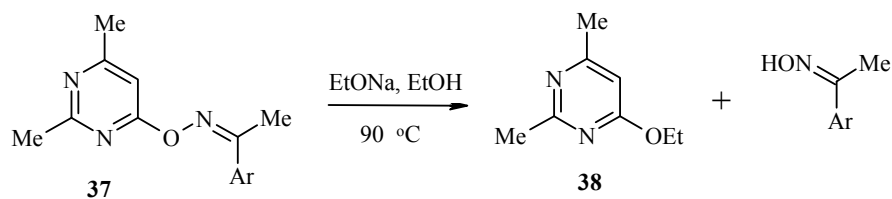
Пиримидиновые альдоксими превращаются в нитрилы в присутствии  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{SOCl}_2$  [57],  $\text{PPh}_3$  [58] или  $\text{POCl}_3$  [59, 60]. Интересно, что реакция производных пиридо[1,2-*a*]пиримидиновых альдоксиминов **30** с диметилацетилендикарбоксилатом приводит к смеси енаминов **31** (выходы до 84%) и нитрилов **32** [61]. Хиноксалиновые альдоксими образуют нитрилы в кипящем уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия [62].



Нагревание пиридазинового оксима **33** в водном растворе  $\text{HCl}$  вследствие деоксимирования с последующим декарбоксилированием эфирной группы приводит к кетону **34** [63]. Ароматизация 5,6,7,8-тетрагидроиннолиновых оксиминов **35** до аминопинолинов **36** в результате перегруппировки Семмлера–Вольфа осуществлена в присутствии ПФК [64].

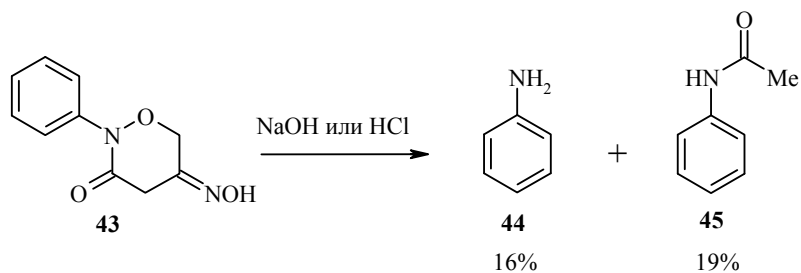
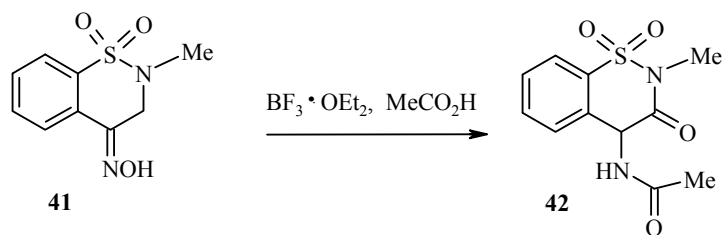


Гидролиз пиримидиновых оксимных эфиров **37** в присутствии этилата натрия дает эфиры **38** [65]. Обратимая изомеризация 1,2-дизамещенных 4-гидроксииминогексагидропиримидинов описана в работе [66]. Таким образом, оксим **39** в спиртах изомеризуется в нитрон **40**. Однако в апротонных растворителях наблюдается обратный процесс, т. е. превращение соединения **40** в оксим **39** [66]. Пиримидиновые кетоксими в присутствии нитрата трехвалентного железа превращаются в нитропроизводные [67].



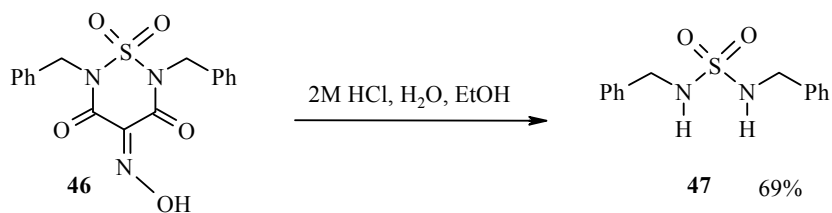
В химической литературе также представлены деоксимирование хин-оксалиновых альдоксимов в системах  $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$  [68] и  $\text{NaNO}_2/\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$  [69] и перегруппировка Бекмана тиазиновых кетоксимов в системе  $\text{LiAlH}_4/\text{эфир}$  [70].

Оксимы 1,2-тиазин-3-она **41** в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  в уксусной кислоте перегруппировываются в амид **42** [71]. 1,2-Оксазиновый оксим **43** в водной щелочи или в соляной кислоте образует анилин **44** и N-ацетиланилин **45** [72].



1,2,6-Тиадизиновый оксим **46** в кипящем водно-этанольном растворе соляной кислоты дает N,N-дибензилсульфамид **47** с выходом 69% [73].

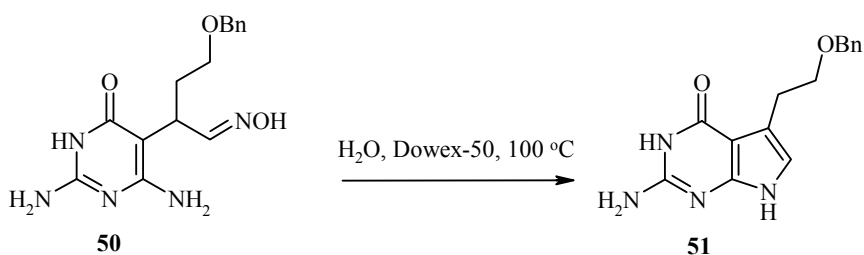
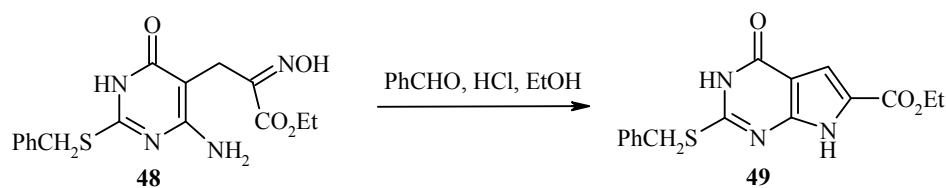




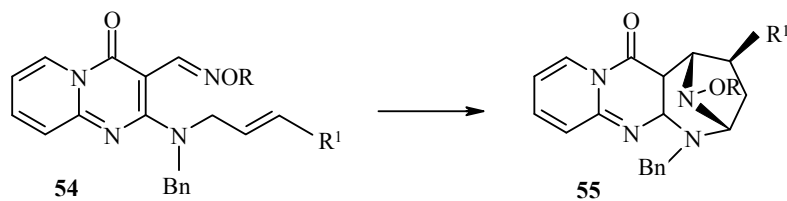
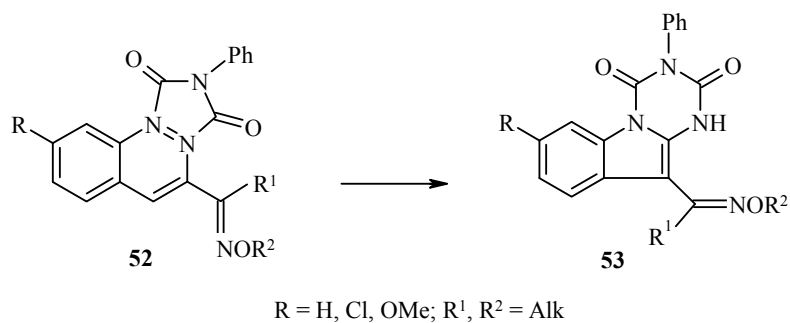
### 1.3. Синтез новых гетероциклических систем из оксимов шестичленных гетероциклических соединений с двумя и тремя гетероатомами

Последние достижения в синтезе гетероциклических систем из оксимов обобщены в обзорах [74, 75]. В этой главе более подробно будут изложены специфические реакции циклизации оксимов шестичленных гетероциклических соединений с двумя и тремя гетероатомами.

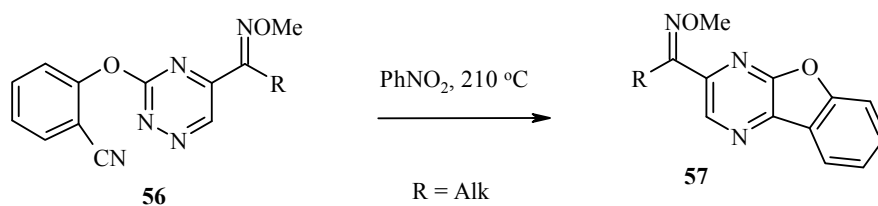
Несколько работ посвящено синтезу новых гетероциклических систем, содержащих пиррольный или индольный цикл. При взаимодействии оксима пириmidона **48** с соляной кислотой в присутствии бензальдегида образуется производное 4,7-дигидропирроло[2,3-*d*]пириmidина **49** с выходом 81% [76]. Похожая реакция оксима **50** в присутствии смолы Dowex-50 в воде приводит к образованию продукта **51** с выходом 71% [77].



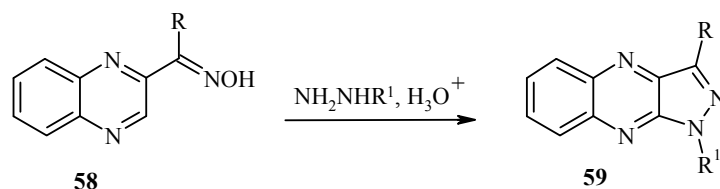
Фотоиндуцированная перегруппировка производных циннолиновых оксимов **52** приводит к производным индола **53** [78]. В термической реакции альдоксимов пиридо[1,2-*a*]пириmidина **54** в *o*-дихлорбензоле в качестве основных продуктов выделены четырехциклические производные пирролидина **55** [79].

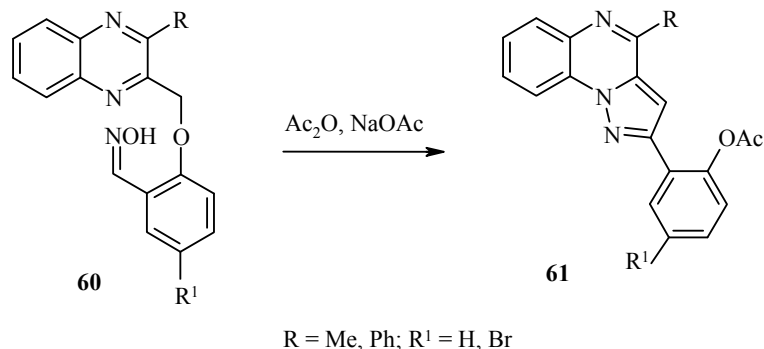


1,2,4-Триазинный кетоксим **56** превращен в оксимное производное бензо[*b*]фуоро[2,3-*b*]пиразина **57** в результате внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера [30].

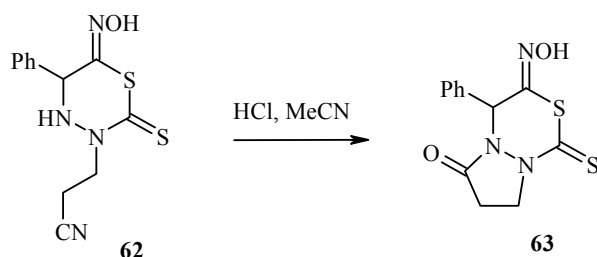


1Н-Пирозоло[3,4-*b*]хиноксалиновая система **59** (выход 62–86%) получена из хиноксалиновых оксимов **58** и гидразиновых производных в кислой среде [80, 81]. Циклизация оксимов **60** в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия приводит к пирозоло[1,5-*a*]хиноксалинам **61** с выходом 41–58% [81].

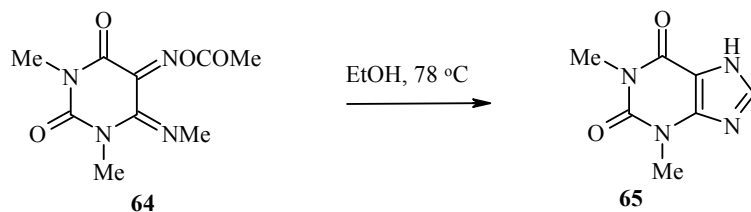




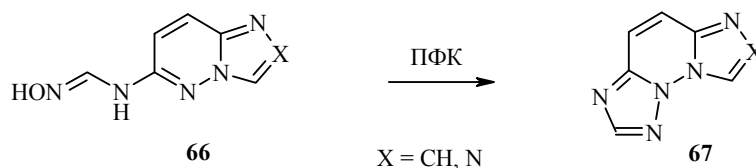
Циклизация 1,3,4-тиадиазин-3-пропионитрила **62** в присутствии HCl в ацетонитриле дает оксимное производное пиразоло[1,2-с][1,3,4]тиадиазина **63** [46].



Ряд работ посвящен синтезу гетероциклов, содержащих имидазольное кольцо, из оксимных производных урацила [82–85], пиримидина [86] и 1,2,6-тиадиазина [87]. Таким образом, циклизация 5-ацетилоксиимино-4-метилиминоурацила (**64**) в кипящем этаноле дает теofilлин **65** [84].

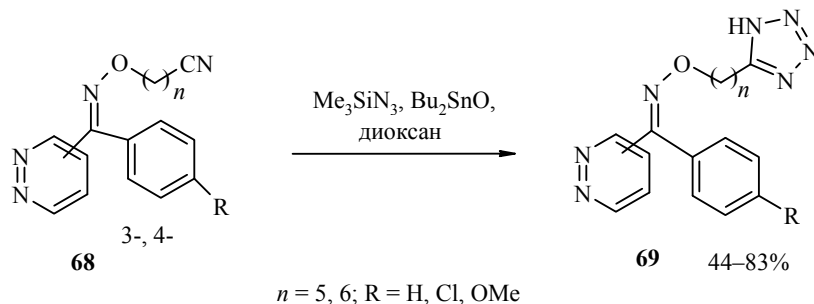


Циклизация пиридазиновых [88] и пиримидиновых [89] формамидоксимов в присутствии водоотнимающих агентов (например ПФК) приводит к образованию нового триазольного кольца. Например, взаимодействие оксимов **66** с ПФК при 70–80 °С приводит к трициклическим продуктам **67** [88].

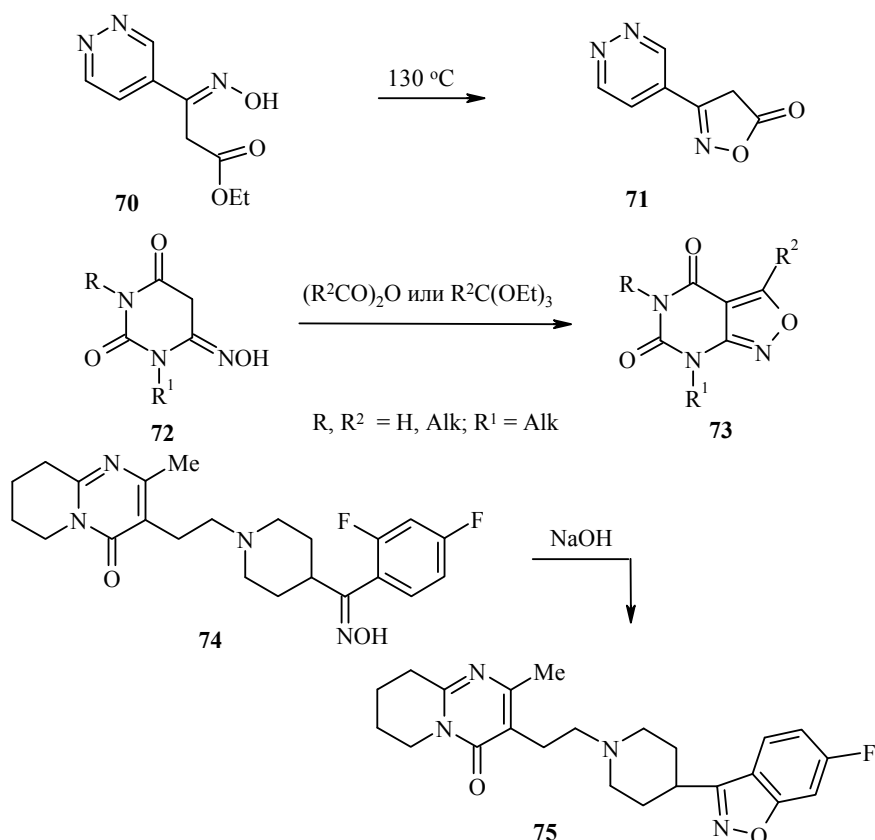


O-(ω-Цианоалкил)оксимы **68** в системе Me<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub>/Bu<sub>2</sub>SnO/диоксан дают

тетразольные производные пиридазиновых оксимов **69**, которые используются в качестве ингибиторов редуктазы альдозы [90].

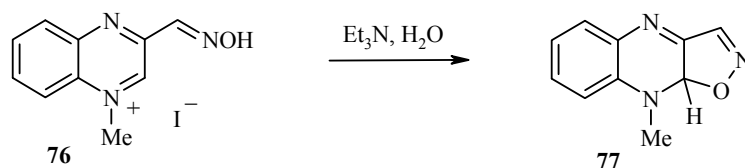


В литературе широко описано получение соединений, содержащих изоксазольное кольцо, из пиридазиновых [63], пиримидиновых [91–94], циннолиновых и пиразиновых оксимов [95–99]. Так нагревание этилового эфира 3-гидроксиимино-3-пиридазин-4-илпропионовой кислоты (**70**) до 130 °С дает производное изоксазол-5-она **71** [63]. Реакция пиримидиновых оксимов **72** с ангидридами кислот или ортоэфирами при 140 °С приводит к образованию изоксазоло[3,4-*d*]пиридинов **73** [93]. Интересно, что циклизация *o*-фторсодержащего оксима **74** в щелочной среде приводит к 1,2-бензоксазолу **75** [94].

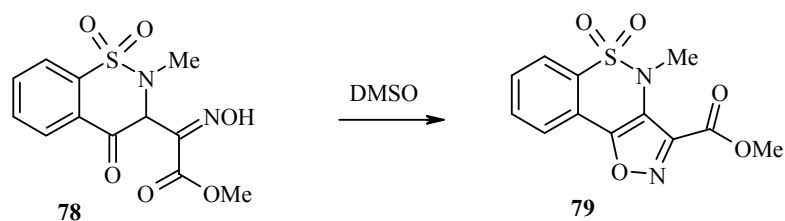


Соль оксима **76** в воде в присутствии каталитических количеств три-

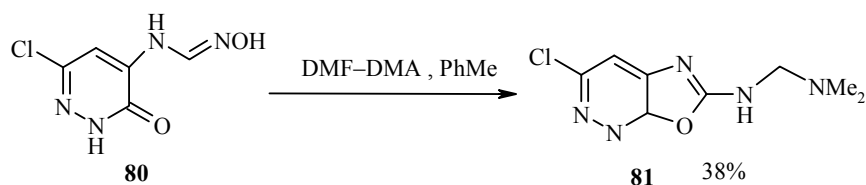
этиламина дает производное дигидроизоксазоло[4,5-*b*]хиноксалина **77** с выходом 86% [100].



Оксим 1,2-бензотиазина **78** при нагревании в ДМСО образует производное изоксазол[4,5-*c*][1,2]бензотиазина **79** [101].

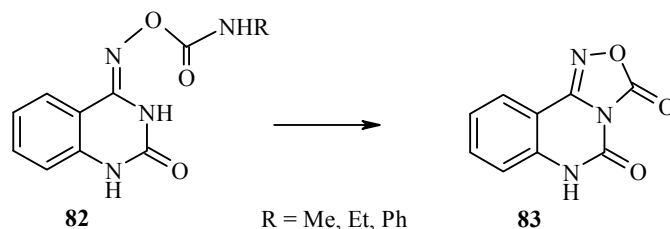


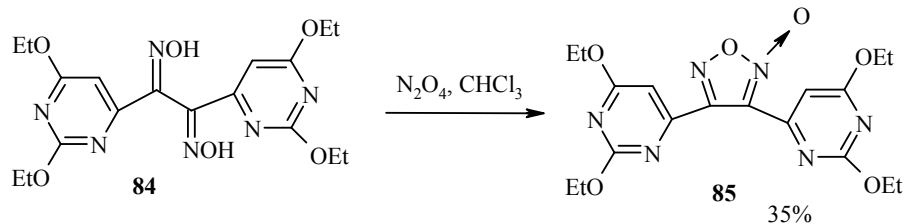
2-(*N,N*-Диметиламинометиламино)-6-хлороксазоло[5,4-*c*]пиридазин (**81**) успешно получен циклизацией формамидоксима **80** в присутствии диметилацетала ДМФА в кипящем толуоле [102].



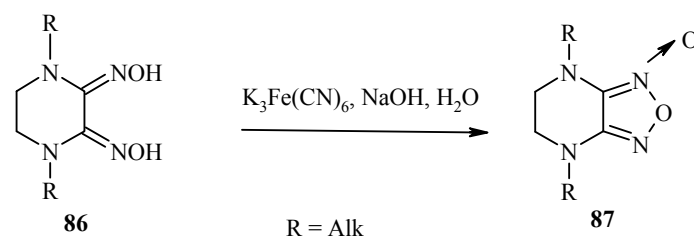
DMF-DMA – диметилацеталь ДМФА

1,2,4-Оксадиазольные производные пиридазиновых оксимов получены из амидоксимов в присутствии ацилирующего агента [103, 104]. Ряд работ посвящен получению 1,2,4-оксадиазольных производных пиридина из пиридиновых оксимов [16, 105–108]. Так, нагревание оксимных эфиров **82** до температуры плавления приводит к оксадиазолинохиназолину **83** [108]. Синтез бис(пиридил)фуросана **85** осуществлен окислением бис(пиридинового)глиоксима **84** в присутствии  $N_2O_4$  в хлороформе [109].

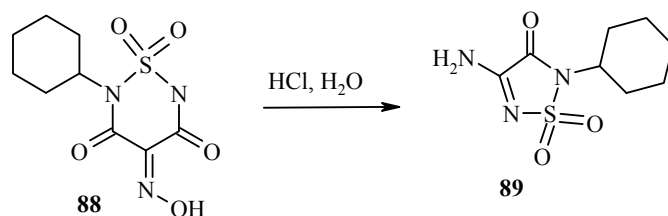




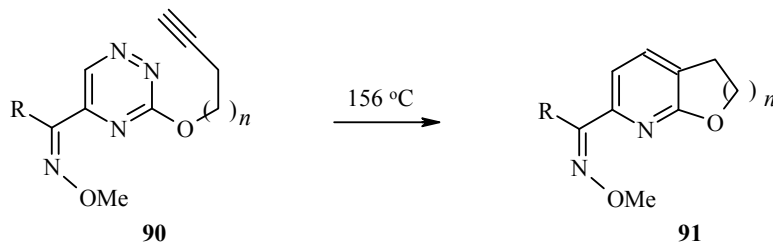
Синтез 1,2,4-оксадиазольных производных пиразинов из пиразиновых оксимов также широко представлен в литературе [24, 27, 110–114]. Взаимодействие диоксима **86** с  $K_3Fe(CN)_6$  в водной щелочи дает фуруксано[3,4-*b*]пиперазины **87** с выходом 72–98% [115].

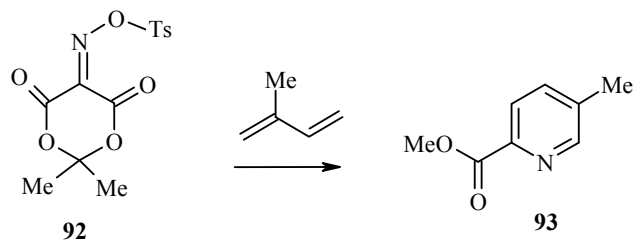


О-Ацилированные 1,2,4- [116, 117] и 1,3,5-триазиновые [34] амидоксимы легко превращаются в 1,2,4-оксадиазольные производные триазинов. 1,3,4-Тиадiazиновые оксимы в основной [46] и 1,2,6-тиадiazиновые оксимы в кислой [73] среде перегруппировываются в тиадiazолы. Например, нагревание оксима **88** в концентрированной соляной кислоте дает 4-амино-2-циклогексил-2,3-дигидро-3-оксо-1,2,5-тиадiazол-1,1-диоксид (**89**) с выходом 71% [73].

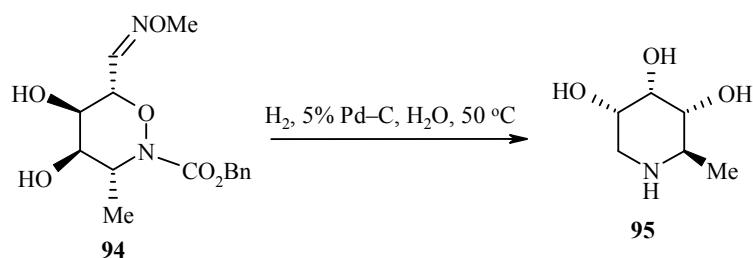


Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера О-метилового эфира триазольного оксима **90** при  $156\text{ }^\circ\text{C}$  дает пиридиновый оксим **91** [30]. [4+2]-Циклоприсоединение 2-метил-1,3-бутадиена к оксиму **92** приводит к образованию метилового эфира 5-метилпиридин-2-карбоновой кислоты.

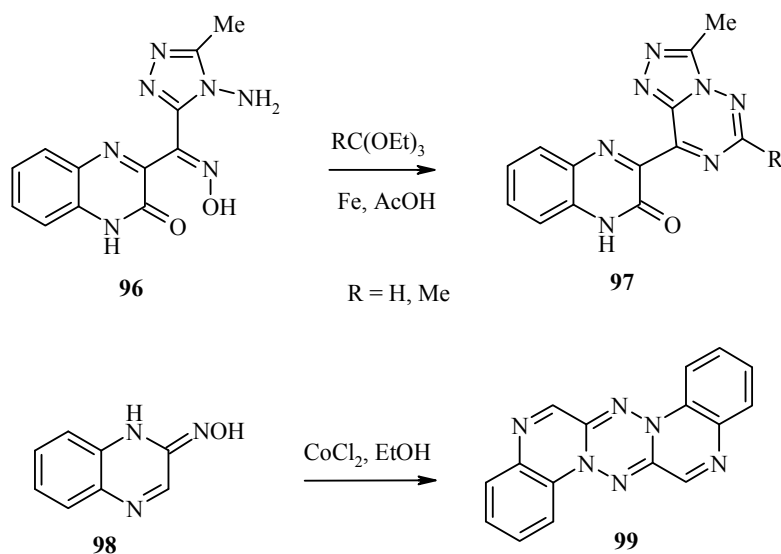




Гидрирование метилового эфира 1,2-оксазинового оксима **94** в присутствии 5% палладия на угле в воде дает производное пиперидина **95** с выходом 71% [39].

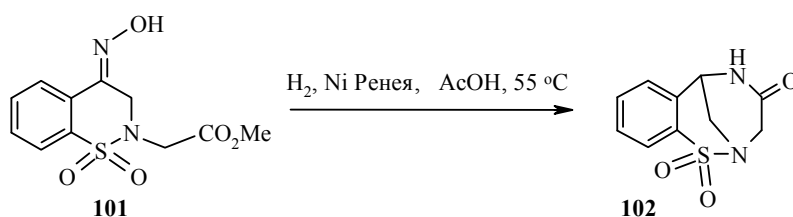
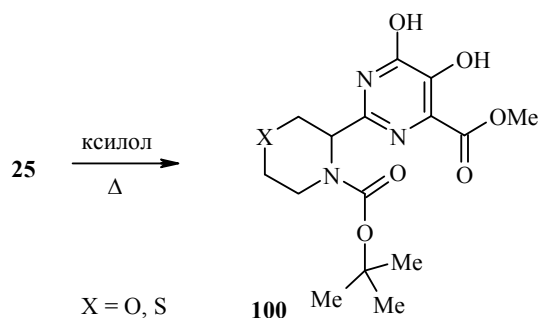


Нагревание хиноксалинового оксима **96** и ортоэфира в уксусной кислоте в присутствии порошкообразного железа приводит к образованию нового 1,2,4-триазинового кольца **97** [97]. Хиноксалиновый оксим **98** в кипящем этаноле в присутствии  $\text{CoCl}_2$  дает тетразин **99** [119].

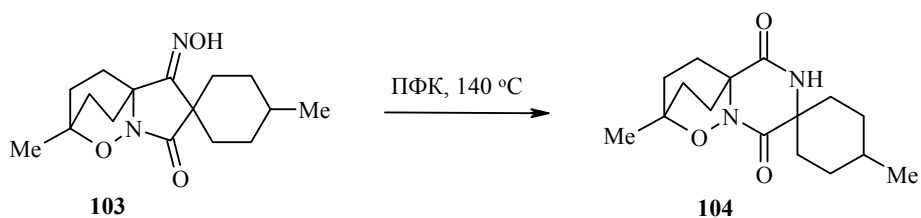


Морфолиновый оксимный эфир **25** в кипящем ксилоле образует производное пиримидина **100** с выходом 54% [42].

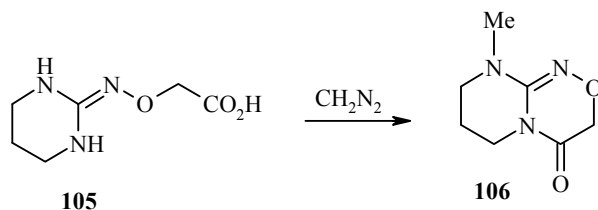
Гидрирование 1,2-тиазинового оксима **101** в присутствии никеля Ренея в уксусной кислоте дает 1,2,5-бензотиадиазоцин-1,1-диоксид **102** с выходом 73% [120].



Перегруппировка Бекмана 1,2-оксазинового оксима **103** в ПФК при 140 °С приводит к производному пиазино[1,2-*b*][1,2]оксазина **104** [121].

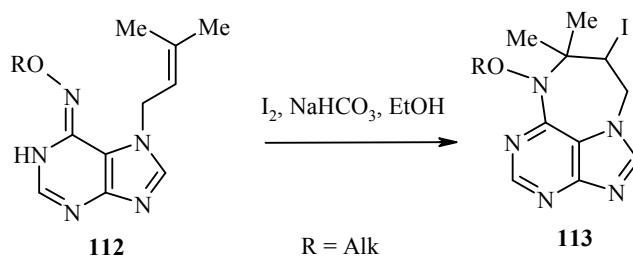
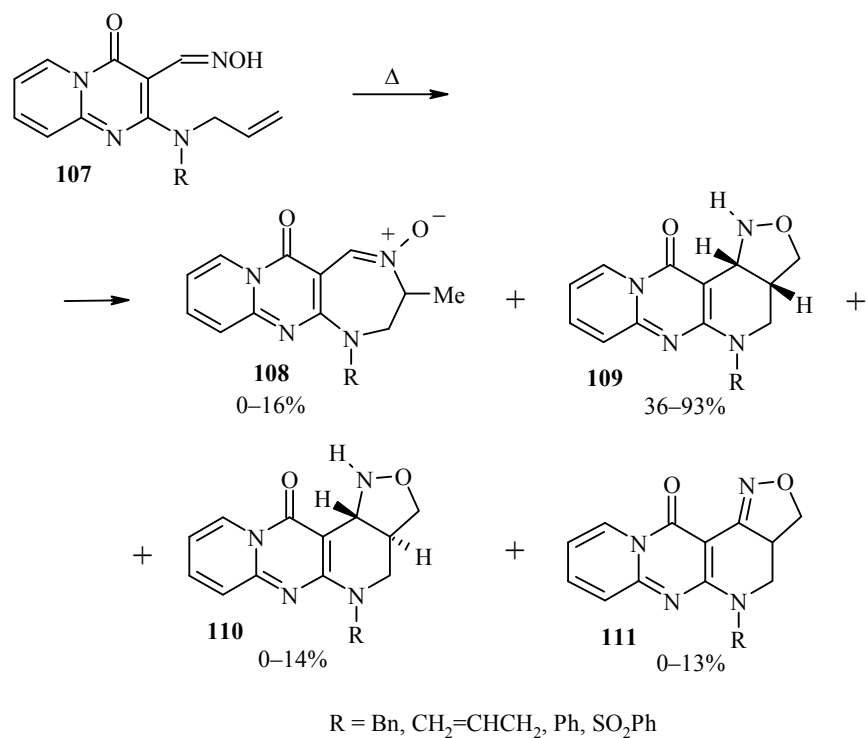


Интересно, что кислота **105** в присутствии диазметана дает 9-метил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[2,1-*c*][1,2,4]оксадиазин-4-он (**106**) в качестве единственного продукта [122].



Нагревание оксима пиридо[1,2-*a*]пиримидина **107** в различных растворителях (этанол, бензол или ацетонитрил) приводит к образованию смеси продуктов **108–111** [123]. Образование diazepинового кольца в соединении **113** также происходит в результате циклизации пуринового оксима **112** в системе I<sub>2</sub>/NaHCO<sub>3</sub>/EtOH при комнатной температуре [124].



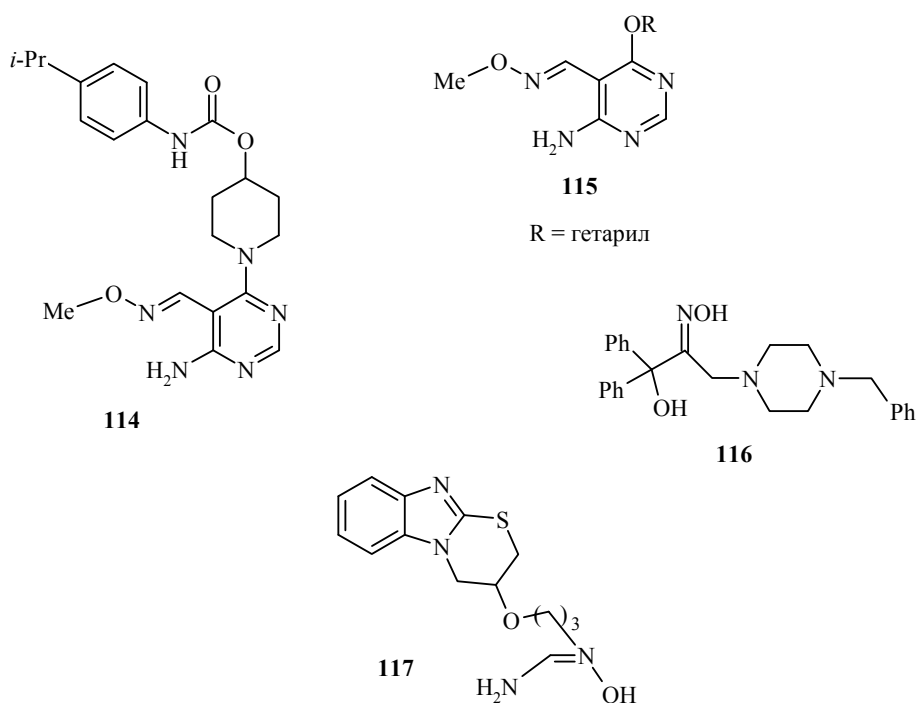


## 2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОКСИМОВ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ДВУМЯ И ТРЕМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ И ИХ О-ЭФИРОВ

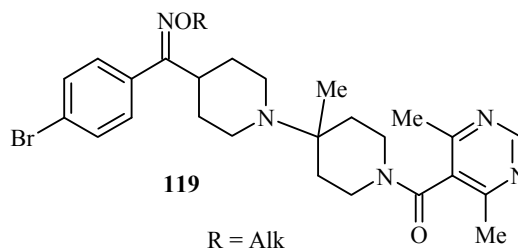
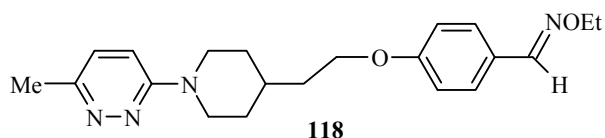
### 2.1. Бактерицидная, противораковая и антивирусная активности

Широкое применение получили антибактериальные средства на основе цефалоспориновых антибиотиков, в том числе О-замещенные оксими цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим и др. [125–127]. Высокую антибактериальную активность показали также производные оксимов пиридазина [128, 129], пиразина [130], хиноксалина [131, 132], пиперазина [133–142], 1,2,4-триазина [143, 144], 1,4-оксатиана [145] и 1,3,4-тиадиазина [146].

Производные ацетилформамидоксима, содержащие фрагменты пиперазина, исследованы в качестве цитотоксичных агентов на линиях клеток лимфоцитного лейкоза и саркомы Йенсена. Однако, высокой активности эти соединения не показали [147]. Широко исследована противораковая и антипролиферативная активность О-эфиров пиримидиновых оксимов (например, соединения **114** и **115**) [148–156]. Пиперазиновый оксим **116** показал высокую активность на раковых клетках саркомы человека [157]. Также следует отметить противораковую активность у оксимов (хиназолин-4-ил)аминофенилэтанона [158], О-эфиров альдоксимов 1,4-диоксина [159] и пиразиновых диазогидроксидов [160]. Нашими исследованиями установлено, что 4-(3,4-дигидро-2Н-[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазол-3-илокси)-N-гидроксипибутироамидин (**117**) проявляет высокую цитотоксичность на клетках мышечной гепатомы (MG-22A).

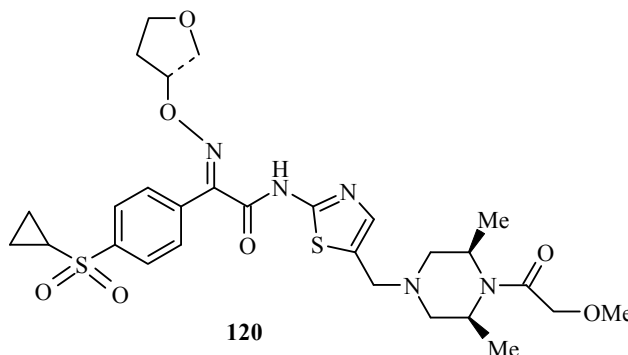


Производные оксимов шестичленных гетероциклических соединений с двумя гетероатомами показали широкий спектр антивирусной активности. Среди этих соединений следует отметить О-(4-хиназолинил)оксимные эфиры [161, 162], О-эфир пиридазинового оксима **118** [163] и 1,2- и 1,4-оксазиновые оксимы [164]. Выявлена также высокая антивирусная активность О-эфиров пиримидиновых оксимов **119** против HIV-1 [165, 166]. Различные пиразиновые амидоксимы показали антитуберкулезную активность [167, 168]. Кроме того, обнаружена трипаноцидная активность у О-эфиров пиперазиновых амидоксимов [169] и антималярийная активность у пуриновых оксимов [170].



## 2.2. Действие на сердечно-сосудистую систему

Пиперазиновые оксимы и их O-эфиры, среди которых следует отметить производное **120**, изучены как агенты, активирующие глюкокиназу [171]. Эти соединения могут быть использованы при лечении диабета. Пиперазиновые оксимы показали также высокую гипохолестеринемическую и гипополипидемическую активность [172].

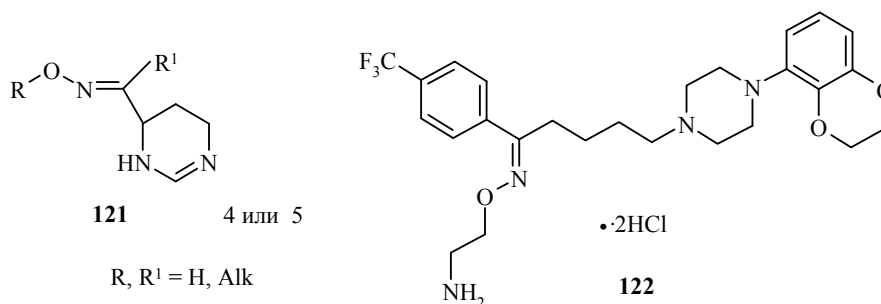


Следует отметить сосудорасширяющую активность пиримидиновых [173], гипотензивную активность пиперазиновых [174] и антиаритмическую активность 2-(пиримидилтио)ацетамидоксимов [175]. Диазиновые формамидоксимы изучались в качестве средств для лечения цереброваскулярных заболеваний [176]. Пиперазиновые [177] и 1,4-тиадиазиновые [178] оксимные O-эфиры являются  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторами, соответственно, пиперазиновые оксимы обладают кардиоваскулярной активностью [179].

## 2.3. Действие на центральную нервную систему

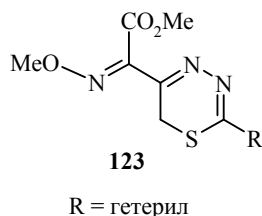
Исследования эфиров пиперазиновых [180] и пиримидиновых [181] кетоксимов в качестве седативных и психотропных агентов проводились в середине 70-гг. XX века. Седативная и антиконвульсивная активность оксимных производных барбитуратов также описана в литературе [182].

Исследовано действие О-эфиров тетрагидропиримидиновых оксимов **121** на мускариновые рецепторы. Эти соединения применены для лечения болезни Альцгеймера [183–186]. Несколько работ посвящено исследованию пиперазиновых оксимов в качестве антагонистов нейрокинаина, эти соединения используются при лечении заболеваний центральной нервной системы [187–190]. Оксимные производные, содержащие 1,4-бенздиоксипиридинный и пиперазиновый фрагменты (например соединение **122**), также показали высокую активность при лечении заболеваний центральной нервной системы [191, 192].



#### 2.4. Анальгетическая активность

Пиперазиновые кетоксимы [193] и амидоксимы [194] показали высокую анальгетическую активность, а О-эфиры 1,2,4-тиадиазининовых оксимов **123** – анестезирующую активность [195].



#### 2.5. Противовоспалительная активность

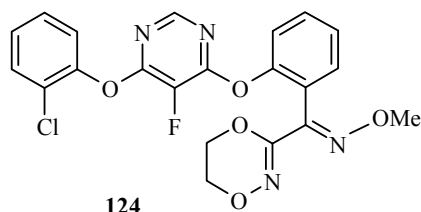
Высокую противовоспалительную активность показали пиперазиновые кетоксимы [196] и О-ацилированные производные 1,4-диоксиновых оксимов [197].

#### 2.6. Пестицидная активность

Широкое применение получил фунгицид с пиримидиновым и 1,4,2-диоксапиридинным кольцами *Fluoxastrobin* **124** [125–127]. Кроме этого широко применяемого препарата следует отметить очень широкий спектр патентов

и публикаций, посвященных фунгицидной активности оксимных

производных пиридазина [198, 199], пиримидина [200–212], хиназолина [213], пиразина [214], 1,3,4-триазина [215], 1,3-оксазина [216], морфолина [217] и 1,4,2-диоксазина [218–225].



Пестицидную активность показали производные оксимов пиримидина [226–228], 1,4-дигидропиримидина [229], 1,4-оксазина [230] и 1,4,2-диоксазина [231, 232].

В литературе имеются данные о гербицидной активности пиримидиновых [233–254], пиразиновых [19], 1,4-бензоксазиновых [255] и 1,2,6-тиадиазининовых [256] оксимов, *O*-эфиров хлорзамещенных 1,3,5-триазиновых оксимов [32]. 1,3-Триазиновые [257], пиримидиновые и 1,4,2-диоксазиновые [258] оксимы показали высокую инсектицидную активность.

Кроме того, пиримидиновые оксимы используют в качестве акарицидов [259], а 1,3,5-триазиновые оксимы – в качестве регуляторов роста растений [260].

## 2.7. Другие активности

Пиримидиновые [261–263] и морфолиновые [264] оксимы исследованы в качестве антидотов при отравлениях фосфорорганическими соединениями.

Производные  $\alpha$ -гидроксииминопиридинацетонитрилов показали противоязвенную активность [265]. Хиназолиновые оксимы уменьшают количество серотонина в крови у мышей [266]. Различные пиримидиновые оксимы являются антагонистами холецистокинина или гастрина [267] и ингибируют различные протеинкиназы [268]. Пиридазиновые оксимные эфиры ингибируют фосфодиэстеразу IV [269], а 1,2,4-тетразиновые оксимы – цистеинкиназу [270]. Различные эфиры диазиновых оксимов селективно ингибируют серинпротеазу [271]. Оксимы 4-амино-6-ариламинопиримидин-5-карбоксальдегидов являются двойными ингибиторами протеинтирозинкиназ EGFR и ErbB-2 [272]. Оксимы 1-арил-3-(4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил)пропан-1-она являются агонистами дофаминовых  $D_4$ -рецепторов [273].

*Авторы благодарят за финансовую поддержку ESF Foundation of Latvia (Project N 2009/0197/IDP/1.1.1.2.0/APIA/VIAA/014).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. Абеле, Р. Абеле, Э. Лукевиц, *XTC*, 1767 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1420 (2009)].
2. G. Heinisch, W. Holzer, F. Kunz, T. Langer, P. Lukavsky, C. Pechlaner, H. Weissenberger, *J. Med. Chem.*, **39**, 4058 (1996).
3. N. Haider, G. Heinisch, I. Kuzmann-Rauscher, M. Wolf, *Liebigs Ann. Chem.*, 167 (1985).
4. Y. A. Issac, *Z. Naturforsch.*, **54b**, 1048 (1999).
5. K. Nagarajan, R. K. Shah, S. J. Shenoy, *Indian J. Chem.*, **B25**, 697 (1986).
6. M. Ogata, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1511 (1963).
7. T.-L. Liu, A.-M. Yu, L.-K. Wang, *Youji Huaxue*, **17**, 237 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 135776 (1997).
8. R. Kirsten, H. Wolf, G. Haenssler, H. W. Dehne, S. Dutzmann, Eur. Pat. 490188 (1992); *Chem. Abstr.*, **117**, 151011 (1992).
9. G. Heinisch, T. Langer, P. Lukavsky, D. Marschhofer, D. Purin, *Sci. Pharm.*, **66**, 9 (1998).
10. P. J. Connolly, K. L. Sorgi, A. Choudhury, H. Chen, C. N. Nilsen, PCT Int. Appl. WO Pat. 200873519 (2008); *Chem. Abstr.*, **149**, 79630 (2008).
11. C. R. A. Godfrey, J. M. De Fraine, UK Pat. 2253624 (1992); *Chem. Abstr.*, **118**, 38945 (1993).
12. T. Fujii, T. Saito, M. Kawanishi, *Tetrahedron Lett.*, 5007 (1978).
13. T. Fujii, T. Itaya, K. Mohri, T. Saito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 917 (1973).
14. H. Goncalves, M. Bon, J. Barrans, C. Foulcher, *C. R. Acad. Sci., Ser. C.*, **274**, 1750 (1972).
15. K. Meguro, H. Natsugari, H. Tawada, Y. Kuwada, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2366 (1973).
16. D. Grant, R. Dahl, N. D. P. Cosford, *J. Org. Chem.*, **73**, 7219 (2008).
17. K. Matsumura, O. Miyashita, H. Shimazu, N. Hashimoto, Jpn. Pat. 7946791 (1979); *Chem. Abstr.*, **91**, 157759 (1979).
18. B. Stanovnik, U. Urleb, M. Tišler, *Heterocycles*, **23**, 2819 (1985).
19. F. Dorn, Ger. Pat. 3310148 (1983); *Chem. Abstr.*, **100**, 22670 (1984).
20. P. J. de Fraine, J. M. Clough, *Pestic. Sci.*, **44**, 77 (1995).
21. M. Kocovar, B. Stanovnik, M. Tišler, *Heterocycles*, **15**, 293 (1981).
22. Y. Kang, R. Soyka, W. Pfeleiderer, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 597 (1987).
23. J. G. Samaritoni, D. A. Demeter, J. M. Gifford, G. B. Watson, M. S. Kempe, T. J. Bruce, *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 3035 (2003).
24. M. Kocovar, B. Stanovnik, M. Tisler, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 1397 (1982).
25. J. E. Johnson, J. A. Maia, K. Tan, A. Ghafouripour, P. De Maestar, S. S. Chu, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1861 (1986).
26. J. Belusa, J. Lojka, L. Novacek, B. Doubrava, L. Bohuminsky, Czech. Pat. 171075; *Chem. Abstr.*, **89**, 43502 (1978).
27. M. Kočevár, M. Tišler, B. Stanovnik, *Heterocycles*, **19**, 339 (1982).
28. G. Sarodnick, G. Kempler, M. Klepel, East Ger. Pat. 265895 (1989); *Chem. Abstr.*, **111**, 194796 (1989).
29. D. F. Bushey, F. C. Hoover, *J. Org. Chem.*, **45**, 4198 (1980).
30. Т. Липиньска, Д. Брановска, А. Рыковски, *XTC*, 381 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 334 (1999)].
31. A. Rykowski, E. Guzik, M. Makosza, W. Holzer, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 413 (1993).
32. W. Trueb, Ger. Pat. 2213041 (1972); *Chem. Abstr.*, **78**, 16237 (1973).
33. S.-H. Kim, J.-A. Yoon, R. Kharbash, H.-S. Kim, X.-L. Li, M.-Y. Lim, C.-H. Cho, PCT Int. Appl. WO Pat. 200752987 (2007); *Chem. Abstr.*, **146**, 501089 (2007).
34. А. А. Чеснюк, С. Н. Михайличенко, Д. Д. Конюшкин, С. И. Фирганг, В. Н. Заплишний, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1845 (2005).

35. A. В. Шастин, Т. И. Годовикова, Б. Л. Коршунский, *ХТС*, 76 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 72 (1999)].
36. M. Grundmann, *J. Org. Chem.*, **29**, 678 (1964).
37. J. E. Baldwin, P. D. Bailey, G. Gallacher, M. Otsuka, K. A. Singleton, P. M. Wallace, K. Prout, W. J. Wolf, *Tetrahedron*, **40**, 3695 (1984).
38. A. Defoin, H. Sarazin, C. Strehler, J. Streith, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5653 (1994).
39. A. Defoin, H. Sarazin, J. Streith, *Helv. Chim. Acta*, **79**, 560 (1996).
40. T. Kurz, K. Widyan, C. Wackendorff, K. Schlueter, *Synthesis*, 1987 (2004).
41. T. Kurz, *Tetrahedron*, **61**, 3091 (2005).
42. C. Gardelli, E. Nizi, E. Muraglia, B. Crescenzi, M. Ferrara, F. Orvieto, P. Pace, G. Pescatore, M. Poma, M. del Rosario Rico Ferreira, R. Scarpelli, C. F. Homnick, N. Ikemoto, A. Alfieri, M. Verdirame, F. Bonelli, O. Gonzales Paz, M. Taliani, E. Monteagudo, S. Pesci, R. Laufer, P. Felock, K. A. Stillmock, D. Hazuda, M. Rowley, V. Summa, *J. Med. Chem.*, **50**, 4953 (2007).
43. L. A. Kayukova, I. S. Zhumadil'daeva, S. G. Klepikova, *Izv. Minist. Obraz. Nauki Resp. Kaz., Nats. Akad. Nauk Resp. Kaz., Ser. Khim.*, 41 (2000); *Chem. Abstr.*, **135**, 122484 (2001).
44. M. A. Orazbaeva, L. A. Kayukova, K. D. Praliev, *Izv. Akad. Nauk Resp. Kaz., Ser. Khim.*, 21 (2007); *Chem. Abstr.*, **149**, 224034 (2008).
45. U. Petersen, H. Heitzer, K. G. Metzger, Ger. Pat. 2251684 (1974); *Chem. Abstr.*, **81**, 25700 (1974).
46. U. Petersen, H. Heitzer, *Liebigs Ann. Chem.*, 944 (1973).
47. A. Kh. Khanamityan, A. L. Gyubudagyan, P. S. Vartanyan, M. Kh. Dzhaferov, Y. T. Struchkov, *Russ. Chem. Bull.*, **42**, 496 (1993).
48. M. J. Kornet, K. A.-N. Ali, M. I. Steinberg, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 967 (1994).
49. E. C. Taylor, M. Inbasekaran, *Heterocycles*, **10**, 37 (1978).
50. T. Chen, K. Tan, L. Zhang, China Pat. 87101334 (1988); *Chem. Abstr.*, **110**, 192847 (1989).
51. A. Rykowski, T. Lipinska, E. Guzik, M. Adamiuk, E. Olender, *Pol. J. Chem.*, **71**, 69 (1987).
52. R. Beniazza, V. Desvergnès, Y. Landais, *Org. Lett.*, **10**, 4195 (2008).
53. F. D. King, R. T. Martin, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2281 (1991).
54. F. D. King, M. S. Hadley, K. T. Joiner, R. T. Martin, G. J. Sanger, D. M. Smith, G. E. Smith, P. Smith, D. H. Turner, E. A. Watts, *J. Med. Chem.* **36**, 683 (1993).
55. H. Zinnes, R. A. Comes, J. Shavel, Jr., *J. Org. Chem.*, **31**, 162 (1966).
56. P. Goya, M. Stud, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 253 (1978).
57. H. Bredereck, G. Simchen, H. Wagner, A. A. Santos, *Liebigs Ann. Chem.*, **766**, 73 (1972).
58. I. Flament, Ger. Pat. 2800443 (1978); *Chem. Abstr.*, **89**, 163595 (1978).
59. И. И. Науменко, М. А. Михалева, В. П. Мамаев, *ХТС*, 958 (1981). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **17**, 710 (1981)].
60. T. Sakamoto, S. Konno, H. Yamanaka, *Heterocycles*, **6**, 1616 (1977).
61. M. Shirai, H. Kuwabara, S. Matsumoto, H. Yamamoto, A. Kakehi, M. Noguchi, *Tetrahedron*, **59**, 4113 (2003).
62. P. A. Fanta, C.-S. Wang, *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 525 (1966).
63. G. Heinisch, *Monatsh. Chem.*, **104**, 953 (1973).
64. K. Nagarajan, R. K. Shah, S. J. Shenoy, *Indian J. Chem.*, **25**, 697 (1986).
65. Г. Г. Данагулян, И. Г. Баласанян, П. Б. Терентьев, М. Г. Залинян, *ХТС*, 1644 (1989). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **25**, 1369 (1989)].
66. D. Karbonits, E. Tobias-Heja, K. Simon, P. Kolonits, *Liebigs Ann. Chem.*, 19 (1994).
67. M. Balogh, P. Pannetreau, I. Hermeicz, A. Gerstmans, *J. Org. Chem.*, **55**, 6198 (1990).
68. J. Lojka, J. Belusa, L. Novacek, L. Bohuminsky, B. Doubrava, A. Petrovicova,

- V. Loeffelmann, Czech. Pat. 173971 (1978); *Chem. Abstr.*, **90**, 87517 (1979).
69. I. Lopez Molina, Span. Pat. ES 2007769 (1989); *Chem. Abstr.*, **114**, 122415 (1991).
70. M. Harfenist, E. Magnien, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6086 (1958).
71. H. Zinnes, R. A. Comes, J. Shovel, Jr., *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 1063 (1977).
72. K. Tabei, E. Kawashima, T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1842 (1979).
73. V. J. Aran, A. G. Bielsa, J. R. Ruiz, M. Stud, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 643 (1986).
74. E. Abele, E. Lukevics, *Heterocycles*, **53**, 2285 (2000).
75. E. Abele, E. Lukevics, in: *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids, The Chemistry of Functionl Groups*, Z. Rappoport, J. F. Liebman (Eds.), Wiley, Chichester, 2009, Pt. 1, p. 233.
76. C. L. Gibson, S. La Rosa, K. Ohta, P. H. Boyle, F. Leurquin, A. Lemacon, C. J. Suckling, *Tetrahedron*, **60**, 943 (2004).
77. D. Edmont, D. M. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8581 (2000).
78. S. Tanaka, K. Seguchi, K. Itoh, A. Sera, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 3533 (1997).
79. M. Noguchi, T. Mizukoshi, T. Uchida, Y. Kuroki, *Tetrahedron*, **52**, 13097 (1996).
80. H. S. Kim, I. Y. Chung, E. K. Kim, Y. T. Park, Y. S. Hong, M. K. Lee, Y. Kurasawa, A. Takada, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1855 (1996).
81. G. Sarodnick, T. Linker, M. Heydenreich, A. Koch, I. Starke, S. Fürstenberg, E. Kleinpeter, *J. Org. Chem.*, **74**, 1282 (2009).
82. H. Goldner, G. Dietz, E. Carsten, Fr. Pat. 1367786 (1964); *Chem. Abstr.*, **62**, 575 (1965).
83. W. Pfeleiderer, F. E. Kempfer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **6**, 259 (1967).
84. W. Pfeleiderer, F. E. Kempfer, *Chem. Ber.*, **103**, 900 (1970).
85. H. Goldner, G. Dietz, E. Carstens, *Liebigs Ann. Chem.*, **692**, 134 (1966).
86. A. Krowczynski, L. Kozerski, *Heterocycles*, **24**, 1209 (1986).
87. G. Garcia, G. Munoz, R. Madronero, C. Ochoa, M. Stud, W. Pfeleiderer, *An. R. Acad. Farm.*, **42**, 327 (1976); *Chem. Abstr.*, **86**, 155616 (1977).
88. J. Faganeli, S. Polanc, B. Stanovnik, M. Tišler, *Croat. Chem. Acta*, **48**, 161 (1976).
89. H. J. Barnes, G. Haran, N. J. Holman, D. T. Vowles, PCT Int. Appl. WO Pat. 0056733 (2000); *Chem. Abstr.*, **133**, 252454 (2000).
90. D. Rakowitz, G. Heinisch, P. Lukavsky, S. Kiendler, C. Trenkwalder, D. Barlocco, G. Rastelli, L. Costantino, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 1089 (2000).
91. W. Choung, B. A. Lorschach, T. C. Sparks, J. M. Ruiz, M. J. Kurth, *Synlett*, 3036 (2008).
92. E. Coutouli-Argyropoulou, R. Lianis, M. Mitakou, A. Giannoulis, J. Nowak, *Tetrahedron*, **62**, 1494 (2006).
93. R. Marumoto, Y. Furukawa, K. Kawai, Ger. Pat. 2714253 (1977); *Chem. Abstr.*, **88**, 37831 (1978).
94. L. Pongo, J. Reiter, G. Simig, G. Berecz, G. Clementis, P. Slegel, J. Szilagyi, L. Koncz, G. Varczkeyne Donath, K. Nagy, G. Koertvelyesay, PCT Int. App. WO Pat. 0342212 (2003); *Chem. Abstr.*, **138**, 401742 (2003).
95. E. Lippmann, D. Steiner, W. Shilow, *Z. Chem.*, **30**, 251 (1990).
96. H.-Y. Wang, F.-M. Liu, Q. Yan, Q.-S. Guo, *Youji Huaxue*, **25**, 75 (2005); *Chem. Abstr.*, **143**, 367272 (2005).
97. Y. Kurasawa, Y. Okamoto, A. Takada, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1715 (1985).
98. E. C. Taylor, P. S. Ray, *J. Org. Chem.*, **56**, 1812 (1991).
99. H. Dahn, H. Moll, *Helv. Chim. Acta*, **49**, 2426 (1966).
100. A. M. Богуславский, М. Г. Позизовский, М. И. Кодесс, В. Н. Чарушин, *ЖОрХ*, **41**, 1405 (2005).
101. V. Cecchetti, A. Fravolini, F. Scgiaffella, M. De Regis, G. Orzalesi, I. Volpato, *Farmaco*, **38**, 35 (1983).



102. M. Merslavič, B. Stanovnik, M. Tisler, *Monatsh. Chem.*, **117**, 221 (1986).
103. G. E. Wiegand, V. J. Bauer, S. R. Safir, D. A. Blicckens, S. J. Riggi, *J. Med. Chem.*, **15**, 1326 (1972).
104. M. Iwao, T. Kuraishi, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 689 (1979).
105. D. Karbonits, E. Tobias-Heja, K. Simon, P. Kolonits, *Chem. Ber.*, **124**, 2065 (1991).
106. A. G. Koryakova, Y. A. Ivanenkov, E. A. Ryzhova, E. A. Bulanova, R. N. Karapetian, O. V. Mikitas, E. A. Katrukha, V. I. Kazey, I. Okun, D. V. Kravchenko, Y. V. Lavrovsky, O. M. Korzinov, A. V. Ivachtchenko, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 3661 (2008).
107. K. G. Estep, K. A. Josef, E. R. Bacon, P. M. Carabateas, S. Rumney, G. M. Pilling, D. S. Kraffe, W. A. Volberg, K. Dillon, N. Dugrenier, P. C. Canniff, W. P. Gorczyca, G. P. Stankas, A. M. Azrin, *J. Med. Chem.*, **38**, 2582 (1995).
108. H. B. Аббакумова, Ю. Г. Пуцькин, Ю. А. Баскаков, Ю. А. Кондратьев, *ХТС*, 1264 (1981). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **17**, 948 (1981)].
109. Л. И. Хмельницкий, Н. Н. Махова, М. А. Епишина, Ю. А. Стреленко, С. Г. Барам, В. П. Мамаев, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 915 (1988).
110. M. Kocevar, B. Vercek, B. Stanovnik, M. Tisler, *Monatsh. Chem.*, **113**, 731 (1982).
111. K. Harsanyi, C. Gönczi, G. Horvath, D. Karbonits, *Chem. Ber.*, **105**, 805 (1972).
112. K. C. Fylaktakidou, K. E. Litinas, A. Saragliadis, S. G. Adamopoulos, D. N. Nicolaidis, *J. Heterocycl. Chem.*, **43**, 579 (2006).
113. W. J. Fanshawe, S. R. Safir, US Pat. 3906097 (1875); *Chem. Abstr.*, **83**, 193393 (1975).
114. D. Pancechowska-Ksepko, H. Foks, M. Janowiec, Z. Zwolska-Kwiek, *Acta Pol. Pharm.*, **43**, 211 (1986); *Chem. Abstr.*, **108**, 204593 (1988).
115. R. L. Willer, D. W. Moore, *J. Org. Chem.*, **50**, 5123 (1985).
116. J. Slouka, P. Peč, *Monatsh. Chem.*, **96**, 1875 (1965).
117. J. Slouka, *Monatsh. Chem.*, **97**, 448 (1966).
118. R. L. Danheiser, A. R. Renslo, D. T. Amos, G. T. Wright, *Org. Synth.*, **80**, 133 (2003).
119. A. Kocak, O. Bekaroglu, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1503 (1984).
120. H. Zinnes, R. A. Comes, J. Shavel, Jr., *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 875 (1968).
121. D. V. Nightingale, D. N. Heintz, *J. Org. Chem.*, **31**, 361 (1966).
122. C. Belzecki, J. Trojnar, *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim.*, **18**, 437 (1970); *Chem. Abstr.*, **74**, 141682 (1971).
123. M. Gotoh, B. Sun, K. Hirayama, M. Noguchi, *Tetrahedron*, **52**, 887 (1996).
124. D. Pappo, S. Shimony, Y. Kashman, *J. Org. Chem.*, **70**, 199 (2005).
125. *The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 14th Ed., Whitehouse Station, NJ, USA, 2006.
126. *Ashgate Handbook of Anti-infective Agents*, G. W. A. Milne (Ed.), Ashgate Publ. Comp., Vermont, USA, 2000.
127. *Antibacterial Chemotherapeutic Agents*, Blackie Academic & Professional, UK, 1997.
128. B. Liu, M. Li, S. Sun, China Pat. 101265267 (2008); *Chem. Abstr.*, **149**, 425702 (2008).
129. K. Kamyama, K. Okonogi, A. Myake, Jpn Pat. 08311072 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, 103951 (1997).
130. D. B. Johnston, US Pat. 4507299 (1985); *Chem. Abstr.*, **103**, 54102 (1985).
131. P. Benko, I. Simonek, L. Pallos, K. Magyar, J. Kovacs, A. Bologh, Swiss. Pat. 601261 (1978); *Chem. Abstr.*, **89**, 197602 (1978).
132. N. Saldabols, B. S. Velovich, L. N. Alekseeva, B. Brizga, L. Kruzmetra, *Khim.-Farm. Zh.*, **3**, No. 9, 16 (1969); *Chem. Abstr.*, **72**, 31749 (1970).

- 133.H. A. Albrecht, D. D. Keith, C. C. Wei, Eur. Pat. 550775 (1993); *Chem. Abstr.*, **119**, 270909 (1994).
- 134.L. Li, X. Chen, P. Fan, J. T. Mihalic, S. Cutler, PCT Int. Appl. WO Pat. 0151456 (2001); *Chem. Abstr.*, **135**, 107149 (2001).
- 135.Y.-L. Chen, K.-C. Fang, J.-Y. Sheu, S.-L. Hsu, C.-C. Tzeng, *J. Med. Chem.*, **44**, 2374 (2001).
- 136.C.-C. Tzeng, Y.-L. Chen, F.-N. Ko, US Pat. 200261895 (2002); *Chem. Abstr.*, **136**, 401781 (2002).
- 137.J.-Y. Sheu, Y.-L. Chen, C.-C. Tzeng, S.-L. Hsu, K.-C. Fang, T.-C. Wang, *Helv. Chim. Acta*, **86**, 2481 (2003).
- 138.K.-C. Fang, Y.-L. Chen, J.-Y. Sheu, T.-C. Wang, C.-C. Tzeng, *J. Med. Chem.*, **43**, 3809 (2000).
- 139.A. Faroumadi, S. Ghodsi, S. Emami, S. Najjari, N. Samadi, M. Ali Faramarzi, L. Beikmahammadi, F. H. Shirazi, A. Shafiee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 3499 (2006).
- 140.A. Faroumadi, M. Oboudiat, S. Emarai, A. Karomollah, L. Saghace, M. M. Moshafi, A. Shafiee, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 3421 (2006).
- 141.M. Takhi, C. Murugan, M. Munikumar, K. M. Bhasharreddy, G. Singh, K. Sreenivas, M. Sitaramkumar, N. Selvakumar, J. Das, S. Trehan, J. Iqbal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 2391 (2006).
- 142.A. Faroumadi, N. Mohammadhosseini, S. Emami, B. Letafat, M. Ali Faramarzi, N. Samed, A. Shafiee, *Arch. Pharm.*, **340**, 47 (2007).
- 143.P. B. Deshpande, P. K. Sahoo, A. Vempali, S. Ghanta, PCT Int. Appl. WO Pat. 2004111059 (2004); *Chem. Abstr.*, **142**, 58085 (2005).
- 144.S. Mali, R. Gupta, Indian Pat. 1999 BO 428 (2005); *Chem. Abstr.*, **148**, 239249 (2008).
- 145.R. Dunkel, H.-L. Elbe, H. Rieck, N. J. Greul, U. Wachendorff-Neumann, P. Dahmen, K. Kuck, B. Hartmann, PCT Int. Appl. WO Pat. 200472023 (2004); *Chem. Abstr.*, **141**, 225520 (2004).
- 146.U. Petersen, H. Heitzer, Ger. Pat. 2251683 (1974); *Chem. Abstr.*, **81**, 13564 (1974).
- 147.P. Г. Курмангалиева, И. А. Поплавская, К. А. Абдулин, Т. А. Андреевна, Т. С. Сафонова, *Хим.-фарм. журн.*, **26**, № 9–10, 56 (1992).
- 148.C. A. Baumann, M. D. Gaul, US Pat. 2006281700 (2006); *Chem. Abstr.*, **146**, 62728 (2007).
- 149.J. T. Stivers, D. J. Krosky, Y. L. Jiang, PCT Int. Appl. WO Pat. 2006135763 (2006); *Chem. Abstr.*, **146**, 81709 (2007).
- 150.M. D. Gaul, G. Xu, C. A. Baumann, US Pat. 2006281764 (2006); *Chem. Abstr.*, **146**, 62730 (2007).
- 151.S. Huang, R. Li, P. J. Connolly, G. Xu, M. D. Gaul, S. L. Emanuel, K. R. LaMontagne, L. M. Greenberger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 6063 (2006).
- 152.M. D. Gaul, G. Xu, C. A. Baumann, PCT Int. Appl. WO Pat. 2006135719 (2006); *Chem. Abstr.*, **146**, 81893 (2007).
- 153.C. A. Baumann, M. D. Gaul, US Pat. 2006281755 (2006); *Chem. Abstr.*, **146**, 62729 (2007).
- 154.G. Xu, L. Lee, P. J. Connolly, S. A. Middleton, S. L. Emanuel, T. V. Hughes, M. C. Abad, P. S. Karnachi, S. K. Wetter, PCT Int. Appl. WO Pat. 200781630 (2007); *Chem. Abstr.*, **147**, 189189 (2007).
- 155.S. M. Courtney, M. Whittaker, O. C. Mather, C. J. Yarnold, O. R. Backer, T. Hesterkamp, Brit. Pat. 2449293 (2008); *Chem. Abstr.*, **149**, 576569 (2008).
- 156.S. M. Courtney, M. Whittaker, O. C. Mather, C. J. Yarnold, O. R. Backer, C. A. G. M. Montalbetti, T. Hesterkamp, M. D. Gardiner, PCT Int. Appl. WO Pat. 2008142720 (2008); *Chem. Abstr.*, **150**, 5759 (2008).
- 157.T. Tomiyama, I. Tomiyama, T. Imamaki, S. Takeuchi, Y. Okura, Jpn. Pat. 1148

- 09227539 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 262704 (1997).
- 158.M. S. Vedula, V. A. Kattuboina, J. Igbal, R. Ramanujam, S. M. Rajagopal, N. V. S. R. Mamidi, R. Josyula, M. Gutta, PCT Int. Appl. WO Pat. 200469145 (2004); *Chem. Abstr.*, **141**, 207223 (2004).
- 159.G. Fertig, F. Herting, M. Kubbies, A. Limberg, U. Reiff, M. Wedner, PCT Int. Appl. WO Pat. 200487693 (2004); *Chem. Abstr.*, **141**, 332037 (2004).
- 160.D. C. Baker, Eur. Pat. 182277 (1986); *Chem. Abstr.*, **105**, 97502 (1986)
- 161.R. Huang, H. Li, J. Ma, D. Qiu, *Guodeng Xuexino Huaxue Xuebao*, **17**, 571 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 167903 (1996).
- 162.R. Huang, D. Qiu, H. Li, J. Ma, X. Liu, China Pat. 1121071 (1996) ; *Chem. Abstr.*, **130**, 182475 (1999).
- 163.K. G. Watson, R. N. Brown, R. Cameron, D. K. Chalmers, S. Hamilton, B. Jin, G. Y. Krippner, A. Luttick, D. B. McConnell, P. A. Reece, J. Ryan, P. C. Stanislawski, S. P. Tucher, W.-Y. Wu, D. L. Barnard, R. W. Sidwell, *J. Med. Chem.*, **46**, 3181 (2003).
- 164.J. A. Tucker, T. L. Clayton, C. G. Chidester, M. W. Schulz, L. E. Harrington, S. J. Conrad, Y. Yagi, N. L. Oien, D. Yurek, M.-C. Kuo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 601 (2000).
- 165.A. Palani, S. Shapiro, J. W. Clader, W. J. Greenlee, S. Vice, S. McCombie, K. Cox, J. Strizki, B. M. Baroudy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 709 (2003).
- 166.A. K. Debnath, *J. Med. Chim.*, **46**, 4501 (2003).
- 167.M. Robba, *Ann. Chim.*, **18**, 519 (1960).
- 168.H. Foks, M. Janowiec, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **29**, 61 (1977); *Chem. Abstr.*, **87**, 78960 (1977).
- 169.T. L. Huang, C. J. Bacchi, N. R. Kode, Q. Zhang, G. Wang, N. Yartlet, D. Rattendi, I. Londono, L. Mazumder, E. Venden, J. Jean, A. Mayence, I. O. Donkor, *Int. J. Antimicrobial Agents*, **30**, 555 (2007); *Chem. Abstr.*, **148**, 112279 (2008).
- 170.K. Too, D. M. Brown, E. Bongard, V. Yardley, L. Vivas, D. Loakes, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 5551 (2007).
- 171.K. Sugawara, T. Matsudaira, H. Sugama, M. Nawano, R. Ohashi, K. Yasuda, Jpn. Pat. 2008189659 (2008); *Chem. Abstr.*, **149**, 288775 (2008).
- 172.U. Gebert, E. Granzer, H. G. Greve, W. Thorwart, Swiss. Pat. CH642959 (1984); *Chem. Abstr.*, **101**, 230570 (1984).
- 173.J. Corbiere, Fr. Pat. 2505333 (1982); *Chem. Abstr.*, **98**, 107316 (1983).
- 174.U. Gebert, W. Thorwart, J. Komarek, C. Cartheuser, H. G. Greve, K. Pependiker, Ger. Pat. 2658928 (1978); *Chem. Abstr.*, **89**, 146940 (1978).
- 175.A. A. Santilli, A. C. Scotese, US Pat. 3950339 (1976); *Chem. Abstr.*, **86**, 171488 (1977).
- 176.M. Sato, N. Miyata, T. Ishii, Y. Kobayashi, H. Amada, Jpn. Pat. 2001354656 (2001); *Chem. Abstr.*, **136**, 48447 (2001).
- 177.Y. Kawashima, T. Ota, M. Taguchi, A. Hariguchi, K. Hatayama, PCT Int. Appl. WO Pat. 9519357 (1995); *Chem. Abstr.*, **123**, 256767 (1995).
- 178.V. Cecchetti, R. Fringuelli, F. Fravolini, N. Bruni, A. I. Fiaschi, G. Serge, *Eur. J. Med. Chem.*, **24**, 479 (1989).
- 179.A. Mizuno, M. Miya, N. Inomata, T. Tatsuoka, T. Ishihara, PCT Int. Appl. WO Pat. 9303032 (1993); *Chem. Abstr.*, **119**, 180819 (1993).
- 180.A. Buzas, J. Bruneau, Ger. Pat. 2257639 (1973); *Chem. Abstr.*, **79**, 92278 (1973).
- 181.C. Fauran, J. Eberle, G. Bourgery, G. Raymond, M. Sergeant, Fr. Pat. 2201885 (1974); *Chem. Abstr.*, **81**, 152266 (1974).
- 182.D. Gebova, *Exp. Med. Morfol.*, **28**, 26 (1989); *Chem. Abstr.*, **112**, 151600 (1990).
- 183.R. Plate, Eur. Pat. 559279 (1993); *Chem. Abstr.*, **120**, 134511 (1994).
- 184.R. Plate, M. J. M. Plaum, P. Pintar, C. G. J. M. Jans, T. de Boer, F. A. Dijcks,

- G. A. J. S. Ruigt, *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 1403 (1998).
185. M. H. Jung, J.-G. Park, K. J. Yang, M.-J. Lee, *Arch. Pharm.*, **334**, 79 (2001).
186. R. Plate, C. G. J. M. Plaum, T. de Boer, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 1143 (2002).
187. P. C. Ting, J. F. Lee, J. C. Anthes, N.-Y. Shih, J. J. Piwinski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 2333 (2000).
188. G. A. Reichard, N.-Y. Shih, D. Wang, US Pat. 6204265 (2001); *Chem. Abstr.*, **134**, 237490 (2001).
189. J. H. van Maarseveen, G. J. M. van Scharrenburg, M. T. M. Tulp, A. C. Andrew, W. I. Iwema Bakker, H. K. A. C. Coolen, PCT Int. Appl. WO Pat. 036459 (2003); *Chem. Abstr.*, **138**, 122660 (2003).
190. A. van den Hoogenband, J. H. van Maarseveen, A. C. McCreary, A. T. Mulder, G. J. M. van Scharrenburg, H. H. van Stuivenberg, T. J. J. Zethof, B. Zijta, W. I. Iwema Bakker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 1045 (2006).
191. R. van Hes, P. Smid, C. G. Kruse, M. T. M. Tulp, PCT Int. Appl. WO Pat. 200661372 (2006); *Chem. Abstr.*, **145**, 46096 (2006).
192. R. van Hes, P. Smid, C. G. Kruse, M. T. M. Tulp, US Pat. 2006122177 (2006); *Chem. Abstr.*, **145**, 46090 (2006).
193. A. Buzas, J. Bruneau, Ger. Pat. 2319016 (1974); *Chem. Abstr.*, **81**, 136181 (1974).
194. Q. Sun, X. Zhou, PCT Int. Appl. WO Pat. 200429031 (2004); *Chem. Abstr.*, **140**, 303703 (2004).
195. O. N. Chupakhin, L. P. Sidorova, E. A. Tarakhty, A. P. Novikova, N. M. Perova, V. A. Vinogradov, M. F. Van Ginkel, PCT Int. Appl. WO Pat. 9724253 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 149163 (1997).
196. Laboratoires Fournier, Fr. Pat. 2068443 (1971); *Chem. Abstr.*, **76**, 153773 (1972).
197. D. Subrahmanyam, S. V. Mali, G. Balasubramanian, A. D. Afteb, PCT Int. Appl. WO Pat. 0272567 (2002); *Chem. Abstr.*, **137**, 232659 (2002).
198. Takeda Chemical Industries Co., Ltd., Jpn. Pat. 19994('63) (1963); *Chem. Abstr.*, **60**, 2978 (1964).
199. S. S. Shaber, R. Ross, Eur. Pat. 711759 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 88658 (1996).
200. J. M. Clough, C. R. A. Godfrey, I. T. Streeting, R. Cheetham, F. J. De Fraine, Eur. Pat. 468684 (1992); *Chem. Abstr.*, **116**, 214527 (1992).
201. C. Rentzea, A. Harreus, R. Kirstgen, E. Ammermann, G. Lorenz, Ger. Pat. 4334706 (1995); *Chem. Abstr.*, **122**, 314577 (1995).
202. M. Eberle, F. Schaub, G. W. Craig, Eur. Pat. 667343 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 8838 (1996).
203. B. Mueller, H. Sauter, F. Roehl, E. Ammermann, G. Lorenz, N. Goetz, Ger. Pat. 4441676 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 114677 (1996).
204. I. Kasahara, N. Ichikawa, S. Sano, H. Yamanaka, Jpn. Pat. 07196617 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 55969 (1996).
205. I. Kasahara, N. Ichikawa, C. Sano, H. Yamanaka, Jpn. Pat. 0903047 (1997); *Chem. Abstr.*, **126**, 171483 (1997).
206. K. Oberdorf, W. Grammenos, H. Sauter, T. Grote, R. Kirstgen, R. Muller, B. Muller, F. Rohl, M. Rock, H. Bayer, G. Lorenz, E. Ammermann, S. Strathmann, V. Harries, PCT Int. Appl. WO Pat. 9731686 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 121752 (1997).
207. K. Oberdorf, W. Grammenos, H. Sauter, T. Grote, B. Muller, R. Kirstgen, H. Bayer, A. Ptock, M. Rock, A. Harreus, F. Rohl, E. Ammermann, V. Harries, G. Lorenz, S. Strathmann, PCT Int. Appl. WO Pat. 9733874 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 293239 (1997).
208. P. Gerdes, H. Gayer, U. Heinemann, B.-W. Krueger, A. Mauler-Machnik, G. Haenasler, K. Stenzel, Ger. Pat. 19737723 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 182484 (1999).

- 209.N. Kusano, T. Eitsuka, Y. Niizeki, Jpn. Pat. 200063362 (2000); *Chem. Abstr.*, **132**, 180599 (2000).
- 210.B.-W. Krueger, H. Gayer, P. Gerdes, F. Maurer, U. Heinemann, M. Vaupel, A. Mauler-Machnik, U. Wachendorff-Neumann, G. Haenssler, K.-H. Kuck, Ger. Pat. 19955130 (2001); *Chem. Abstr.*, **134**, 366895 (2001).
- 211.B.-W. Krueger, H. Gayer, P. Gerdes, U. Heinemann, R. Dunkel, F. Maurer, A. Mauler-Machnik, M. Vaupel, U. Wachendorff-Neumann, G. Haenssler, K.-H. Kuck, P. Lorenz, Ger. Pat. 10005039 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 42138 (2001).
212. Y. Nakagawa, A. Mitani, H. Sano, H. Hamamura, T. Ando, T. Sugiura, S. Ito, PCT Int. Appl. WO Pat. 0266434 (2002); *Chem. Abstr.*, **137**, 185507 (2002).
- 213.X. Liu, R. Huang, H. Li, Z. Yang, *Yingyong Huaxue*, **16**, 23 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 352250 (1999).
- 214.D. B. B. Johnston, US Pat. 4442095 (1984); *Chem. Abstr.*, **101**, 72758 (1984).
- 215.J. M. Clough, C. R. A. Godfrey, P. J. De Fraigne, I. T. Streeting, UK Pat. 2249092 (1992); *Chem. Abstr.*, **117**, 131205 (1992).
- 216.J. Rheinheimer, A. Gypser, I. Rose, T. Grote, P. Schaefer, F. Schieweck, E. Ammermann, J.-B. Speakman, S. Strathmann, G. Lorenz, PCT Int. Appl. WO Pat. 0294797 (2003); *Chem. Abstr.*, **138**, 4605 (2003).
- 217.M. Uehara, Y. Yamamoto, H. Sugano, Jpn. Pat. 95294948 (1993); *Chem. Abstr.*, **120**, 270454 (1994).
- 218.B.-W. Krueger, U. Heinemann, H. Gayer, L. Ashmann, R. Tiemann, T. Seitz, G. Haenssler, K. Stenzel, S. Dutzmann, Ger. Pat. 19510297 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 221882 (1996).
- 219.B.-W. Krueger, L. Ashmann, H. Gayer, P. Gerdes, U. Heinemann, D. Kuhnt, U. Philipp, T. Seitz, J. Stetter, Ger. Pat. 4408005 (1995); *Chem. Abstr.*, **123**, 256772 (1995).
- 220.P. Gerdes, H. Gayer, D. Kuhnt, R. Tiemann, K. Stenzel, Ger. Pat. 19501842 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 168031 (1996).
- 221.S. Hillebrand, B.-W. Krueger, H. Gayer, P. Gerdes, K. Stenzel, G. Haenssler, A. Mauler-Machnik, PCT Int. Appl. WO Pat. 9946263 (1999); *Chem. Abstr.*, **131**, 214302 (1999).
- 222.B.-W. Krueger, K. Stenzel, S. Dutzmann, A. Mauler-Machnik, G. Haenssler, Ger. Pat. 19745376 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 267457 (1999).
- 223.B.-W. Krueger, H. Gayer, S. Hillebrand, K. Stenzel, A. Mauler-Machnik, G. Haenssler, Ger. Pat. 19805611 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 267458 (1999).
- 224.H. Gayer, P. Gerdes, U. Heinemann, B.-W. Krueger, A. Mauler-Machnik, K. Stenzel, Ger. Pat. 19834830 (2000); *Chem. Abstr.*, **132**, 151837 (2000).
- 225.M. Gowehr, H. Sauter, A. Gyser, W. Grammenos, I. B. J. Tormo, B. Mueller, O. Cullmann, R. Stierl, E. Ammermann, S. Strathmann, G. Lorenz, Eur. Pat. 1172362 (2002); *Chem. Abstr.*, **136**, 102406 (2002).
- 226.U. Heinemann, H. Gayer, P. Gerdes, R. Tiemann, A. Mauler-Machnik, S. Dutzmann, K. Stenzel, Ger. Pat. 19731322 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 125089 (1999).
- 227.H. Gayer, R. Dunkel, P. Gerdes, U. Heinemann, B.-W. Krueger, M. Vaupel, A. Mauler-Machnik, U. Wachendorff-Neumann, G. Haenssler, Ger. Pat. 10006210 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 56680 (2001).
- 228.H. Gayer, P. Gerdes, U. Heinemann, B.-W. Krueger, K. Stenzel, PCT Int. Appl. WO Pat. 9957116 (1999); *Chem. Abstr.*, **131**, 322623 (1999).
- 229.Union Carbide Corp., UK Pat. 1422360 (1976); *Chem. Abstr.*, **84**, 180236 (1976).
- 230.J. A. Durden, Jr., A. P. Kurtz, Jr., US Pat. 4235902 (1980); *Chem. Abstr.*, **94**, 192355 (1981).
- 231.S. Trah, R. Zurflueh, PCT Int. Appl. WO Pat. 9700866 (1997); *Chem. Abstr.*, **126**, 157524 (1997).

- 232.P. Gerdes, H. Gayer, B.-W. Kruger, U. Heinemann, B. Gallenkamp, R. Tiemann, S. Dutzmann, K.-H. Kuck, K. Stenzel, PCT Int. Appl. WO Pat. 9840365 (1998); *Chem. Abstr.*, **129**, 245175 (1998).
- 233.S. B. Richter, D. K. Krass, Eur. Pat. 79772 (1983); *Chem. Abstr.*, **99**, 139975 (1983).
- 234.ICI Australia, Ltd., Jpn. Pat. 5959669 (1984); *Chem. Abstr.*, **101**, 90967 (1984).
- 235.K. G. Watson, G. J. Farquharson, Eur. Pat. 102823 (1984); *Chem. Abstr.*, **101**, 38468 (1984).
- 236.Nihon Tokushu Noyaku Seizo K. K., Jpn. Pat. 6036467 (1985); *Chem. Abstr.*, **103**, 22615 (1985).
- 237.R. Shapiro, Can. Pat. 1234571 (1988); *Chem. Abstr.*, **111**, 23533 (1989).
- 238.J. Rheinheimer, K. Eicken, P. Plath, K. O. Westphalen, B. Wuerzer, Eur. Pat. 372329 (1990); *Chem. Abstr.*, **113**, 212007 (1990).
- 239.M. Shigematsu, S. Kusano, T. Takehi, T. Miyazawa, Y. Toyokawa, Eur. Pat. 335409 (1989); *Chem. Abstr.*, **112**, 139041 (1990).
- 240.K. G. Watson, G. J. Farquharson, US Pat. 4923989 (1990); *Chem. Abstr.*, **113**, 191388 (1990).
- 241.J. Rheinheimer, K. Eicken, P. Plath, K. O. Westphalen, B. Wuerzer, Ger. Pat. 3910635 (1990); *Chem. Abstr.*, **114**, 102036 (1991).
- 242.M. Gohara, T. Asano, S. Ozawa, H. Yamazaki, T. Ishii, M. Nishida, J. Watanabe, N. Sato, Eur. Pat. 374839 (1990); *Chem. Abstr.*, **114**, 23980 (1991).
- 243.M. Tamaru, N. Kawamura, M. Sato, S. Tachikawa, R. Yoshida, F. Takabe, Eur. Pat. 435170 (1991); *Chem. Abstr.*, **115**, 159183 (1991).
- 244.M. Gohara, S. Ozawa, T. Ishii, N. Sato, J. Watanabe, Y. Iwasaki, T. Asano, Jpn. Pat. 03193766 (1991); *Chem. Abstr.*, **116**, 6579 (1992).
- 245.C. U. Hur, J. H. Cho, H. S. Lee, S. K. Yoo, S. M. Hong, H. W. Kim, J. S. Rim, Y. T. Bae, S. H. Chae, Eur. Pat. 608862 (1994); *Chem. Abstr.*, **121**, 205344 (1994).
- 246.J. Rheinheimer, U. J. Vogelbacher, E. Baumann, M. Gerber, K.-O. Westphalen, H. Walter, Ger. Pat. 4337322 (1995); *Chem. Abstr.*, **123**, 256751 (1995).
- 247.C. U. Hur, J. H. Cho, S. M. Hong, H. W. Kim, Y. H. Lim, J. S. Rim, J. S. Kim, S. H. Chae, Eur. Pat. 658549 (1995); *Chem. Abstr.*, **123**, 228208 (1995).
- 248.M. Tamaru, Y. Saito, *Pestic. Sci.*, **47**, 125 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 142607 (1996).
- 249.K.-T. Kim, B.-B. Lee, G.-H. Joe, S.-C. Ahn, C.-M. Kang, S.-M. Lee, J.-S. Bae, J.-H. Cho, S.-H. Lee, N. H. Choi, J.-S. Sa, Can. Pat. 2194080 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 318973 (1997).
- 250.O. Menke, G. Hemprecht, M. Menges, R. Reinhard, P. Schafer, C. Zagar, K.-O. Westphalen, U. Misalitz, H. Walter, PCT Int. Appl. WO Pat. 9842681 (1998); *Chem. Abstr.*, **129**, 275925 (1998).
251. S. C. Ahn, S. M. Lee, J. S. Bae, J. S. Kim, J. H. Lee, C. M. Kang, Korea Pat. 212633 (1999); *Chem. Abstr.*, **142**, 56332 (2004).
- 252.B. Y. Jeong, S. C. Ann, S. K. Kim, Y. S. Ryu, M. Y. Yun, Y. H. Lee, Korea Pat. 209291 (1999); *Chem. Abstr.*, **142**, 56330 (2005).
- 253.K. H. Jo, C. M. Kang, S. C. An, B. B. Lee, K. T. Kim, S. M. Lee, Korea Pat. 201582 (1999); *Chem. Abstr.*, **142**, 38267 (2005).
- 254.R. Shapiro, C. P. Tseng, Eur. Pat. 117014 (1984); *Chem. Abstr.*, **102**, 6533 (1985).
- 255.C. T. Hamilton, L. D. Markley, T. C. Gesellus, US Pat. 5399542 (1995); *Chem. Abstr.*, **123**, 198815 (1995).
- 256.T. Gilkerson, UK Pat. 2213145 (1989); *Chem. Abstr.*, **112**, 55921 (1990).
- 257.S. Roman, US Pat. 4041027 (1977); *Chem. Abstr.*, **87**, 168063 (1977).
- 258.F. Maurer, C. Boie, H. Gayer, U. Heinemann, B.-W. Krueger, U. Wachendorff-Neumann, A. Mauler-Machnik, P. Loesel, Ger. Pat. 10208145 (2003); *Chem. Abstr.*, **139**, 214487 (2003).
- 259.F. Schaub, C. Lamberth, PCT Int. Appl. WO Pat. 9709316 (1997); *Chem. Abstr.*, 1152

- 126**, 364108 (1997).
- 260.V. I. Sorokin, G. V. Kuznetsova, N. I. Rusakova, L. A. Tsybalova, I. N. Melikhova, T. E. Granina, V. N. Drozd, A. A. Shapovalov, N. P. Loi, PCT Int. Appl. WO Pat. 9113880 (1991); *Chem. Abstr.*, **116**, 151797 (1992).
- 261.Y. Ashani, H. Edery, J. Zahavy, W. Kunberg, C. Sasson, *Israel J. Chem.*, **3**, 183 (1965); *Chem. Abstr.*, **64**, 11207 (1966).
- 262.S. Cohen, Y. Ashani, *J. Med. Chem.*, **14**, 621 (1971).
- 263.Z. Arnold, M. Draminski, B. Fiszer, *Pol. J. Chem.*, **52**, 1271 (1978).
- 264.J. Bielavsky, J. Vachek, F. Ornst, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **37**, 1044 (1972).
- 265.J. A. Van Zorge, Ger. Pat. 2800316 (1978); *Chem. Abstr.*, **89**, 173933 (1978).
- 266.M. Okano, T. Oyama, PCT Int. Appl. WO Pat. 200740231 (2007); *Chem. Abstr.*, **146**, 422007 (2007).
- 267.R. M. Freidinger, B. E. Evans, M. G. Bock, US Pat. 5166151 (1992); *Chem. Abstr.*, **118**, 191757 (1993).
- 268.P. J. Connolly, S. Huang, G. Xu, J. Butler, A. R. Fuentes-Pesquera, L. M. Greenberger, K. R. La Montagne, Jr., R. Li, PCT Int. Appl. WO Pat. 2007109783 (2007); *Chem. Abstr.*, **147**, 406837 (2007).
- 269.H.-M. Eggenweiler, N. Beier, P. Schelling, M. Wolf, PCT Int. Appl. WO Pat. 03104205 (2004); *Chem. Abstr.*, **140**, 27834 (2004).
- 270.P. Guedat, X. Jacq, F. Colland, L. Deviet, E. Formstecher, J.-C. Rain, M. Colombo, Eur. Pat. 1918292 (2008); *Chem. Abstr.*, **148**, 538309 (2008).
- 271.M. S. South, R. K. Weber, H.-C. Huang, M. V. Toth, A. E. Moormann, J. S. Snyder, J. A. Scholten, D. J. Garland, M. L. Rueppel, W. L. Neumann, S. Long, H. Wei, J. Trujillo, J. J. Parlow, D. E. Jones, B. Case, M. Hayes, Q. Zeng, PCT Int. Appl. WO Pat. 0328729 (2003); *Chem. Abstr.*, **138**, 304302 (2003).
- 272.G. Xu, L. L. Searle, T. V. Hughes, A. K. Beck, P. J. Connolly, M. C. Abad, M. P. Neeper, G. T. Struble, B. A. Springer, S. L. Emanuel, R. H. Gruninger, N. Pandey, M. Adams, S. Moreno-Mazza, A. R. Fuentes-Pesquera, S. A. Middleton, L. M. Greenberger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 3495 (2008).
- 273.T. Kolasa, M. A. Matulenko, A. A. Hakeem, M. V. Patel, K. Mortell, P. Bhatia, R. Henry, M. Nakane, G. C. Hsien, M. A. Terranova, M. E. Uchic, L. N. Miller, R. Chang, D. L. Donnelly-Roberts, M. T. Namovic, P. R. Hollingsworth, B. Martino, O. El Kouhen, K. C. Marsh, J. M. Wetter, R. B. Moreland, J. D. Brioni, A. O. Stewart, *J. Med. Chem.*, **49**, 5093 (2006).