

Э. Абеле, Р. Абеле, Э. Лукевиц

**ПИРИДИНОВЫЕ ОКСИМЫ:
СИНТЕЗ, РЕАКЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

(ОБЗОР)

Обобщены данные по способам получения и реакциям пиридиновых альдоксимов, кетоксимов и амидоксимов и их производных. Отдельно рассмотрен синтез новых гетероциклов из пиридиновых оксимов. Приведены также основные результаты исследования биологической активности оксимов.

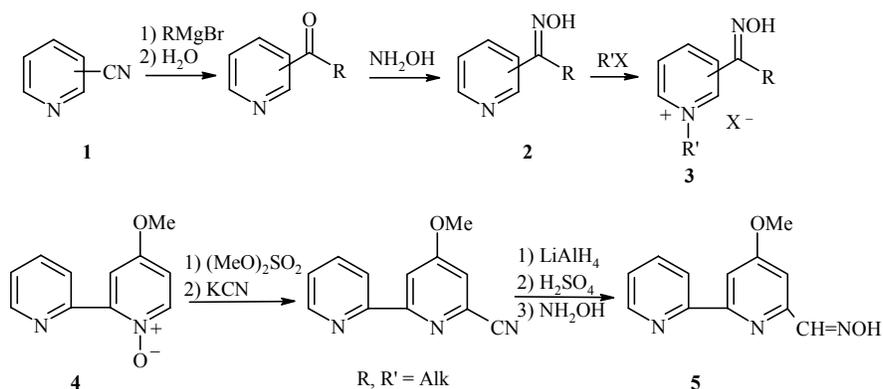
Ключевые слова: оксимы, пиридин, биологическая активность.

Пиридиновые оксимы широко применяются как интермедиаты в тонком органическом синтезе. В данной работе рассмотрены основные методы получения и реакции пиридиновых оксимов. В отдельную главу выделены методы синтеза новых гетероциклических систем из производных этих оксимов. Коротко рассмотрены основные методы исследования структуры пиридиновых оксимов с учетом изомерии. Изложены основные пути селективного получения *E*- и *Z*-изомеров оксимов и их *O*-эфиров. В последней главе работы приведены основные результаты исследования биологической активности производных пиридиновых оксимов.

1. СИНТЕЗ ПИРИДИНОВЫХ ОКСИМОВ

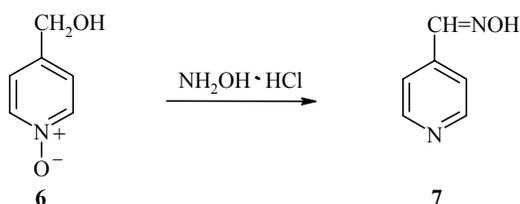
1.1. Синтез пиридиновых альдоксимов и кетоксимов

Классический метод синтеза пиридиновых оксимов основан на взаимодействии альдегида или кетона с гидроксиламином в метаноле [1] или с солянокислым гидроксиламином в EtOH [2], *i*-PrOH [3], пиридине [4], NaOH/EtOH/H₂O [5, 6], Na₂CO₃/EtOH/H₂O [7, 8], NaOMe/MeOH [9], NaHCO₃/MeOH [10], NaOAc/MeOH [11], NaOAc/H₂O [12] или Na/EtOH [13]. Модификация этих методов позволяет получить пиридиновые кетоксимы **2** из соответствующих нитрилов **1**. Так, взаимодействие нитрила **1** с реагентами Гриньяра (RMgBr) и последующая реакция с NH₂OH·HCl приводят к образованию оксимов **2** [14, 15]. Пиридиновый оксим **5** был получен пятистадийным синтезом из производного бипиридила **4** [16, 17]. Реакции пиридиновых нитрилов в системе H₂/Pd–C/HCl/H₂O/NH₂OH·HSO₄ также приводят к пиридиновым альдоксимами [18].

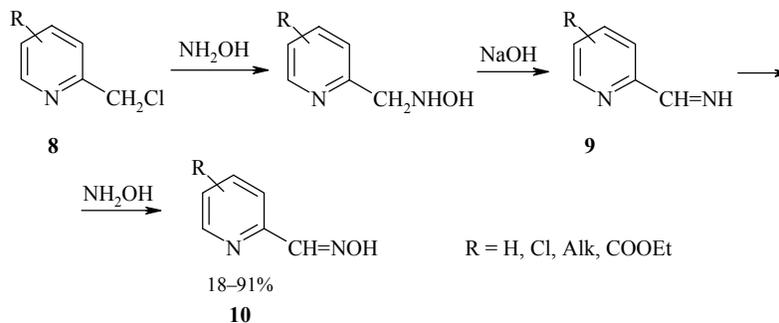


Пиридиновые оксими при взаимодействии с алкил(или арил)галогенидами в нейтральных условиях образуют четвертичные соли (например соль **3** [15]). Синтез солей пиридиновых оксимов широко описан в ряде работ [19–30]. Эти соединения применяются в качестве антидотов при отравлении фосфорорганическими соединениями [29] и мицеллярных катализаторов [30].

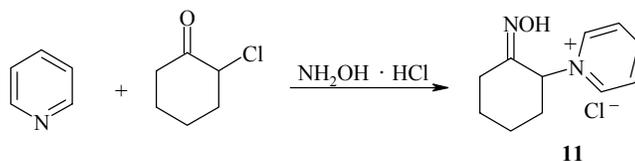
4-Пиридинальдоксим (**7**) получают взаимодействием N-оксида 4-гидроксиметилпиридина (**6**) с солянокислым гидроксиламином [31].



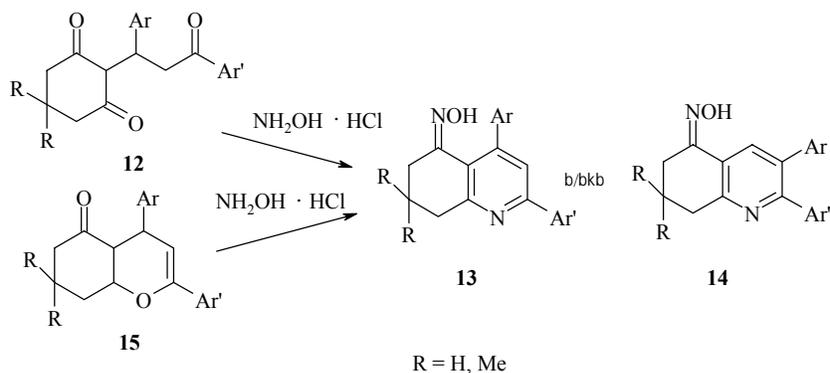
2-Пиридинальдоксими **10** легко образуются в реакции соответствующих хлорметилпиридинов **8** в системе NH₂OH·HCl/NaOH·H₂O/EtOH. Образование продуктов **10** происходит через альдиминный интермедиат **9** [32]. Аналогично были получены также 3- и 4-пиридинальдоксими [33].



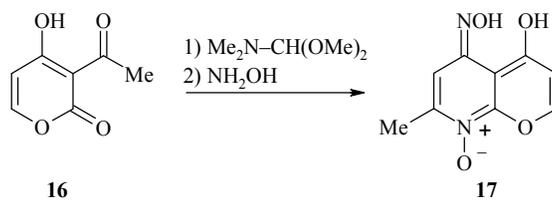
Среди методов синтеза пиридиновых оксимов следует отметить трехкомпонентный синтез оксима 2-пиридинийциклогексанона (**11**) из 2-хлорциклогексанона и $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в пиридине [34]. Аналогично был получен оксим 3-(4-пиридил)-2-циклогексен-1-она [35].



2-(3-Оксопропил)циклогексанон-1,3-дионы **12** в присутствии солянокислого гидроксилamina циклизуются с образованием оксимов тетрагидрохинолина **13** и **14** в соотношении ~ 1:1. Оксимы **13** и **14** образуются также при рециклизации тетрагидрохроменов **15** [36].

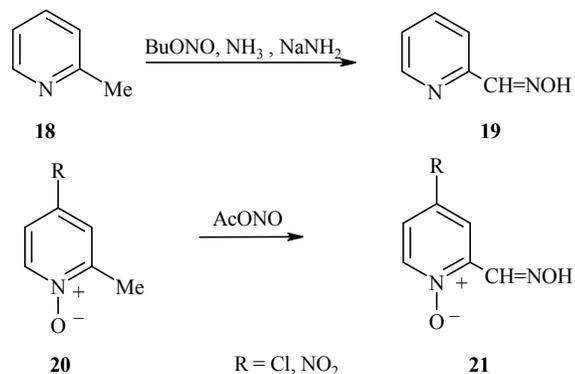


Двустадийный синтез N-оксида 4-гидрокси-5-гидроксиимино-7-метил-5Н-пирано[2,3-*b*]пиридина (**17**) описан в работе [37]. Реакция кетона **16** с $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$ и гидроксилaminом дает оксим **17** в качестве единственного продукта.

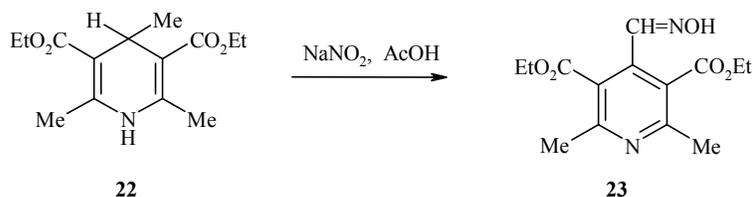


Ряд методов синтеза пиридиновых оксимов основан на нитрозировании производных пиридина. Например, 2-пиколин (**18**) в системе $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3/\text{BuONO}$ дает альдоксим **19** с выходом 75 % [38, 39]. Похожая реакция нитрозирования N-оксидов пиколина **20** ацетилнитритом дает в качестве основных продуктов производные оксимов **21** [40]. В качестве

нитрозирующих агентов в синтезе пиридиновых оксимов использовались также BuONO/EtOH/MeONa [41], BuONO/EtOH/Na [42], *t*-BuONO/THF/BuLi (или *трет*-BuOK) [43], амилнитрит [44], амилнитрит/KNH₂ (или NaNH₂)/NH₃ [45, 46], NaNO₂/HCl [47] и NaNO₂/AcOH [48].

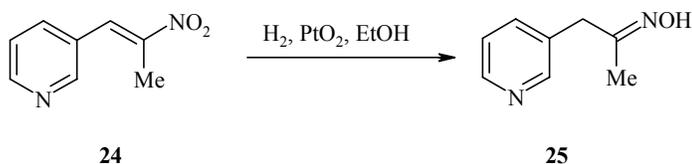


Неожиданная ароматизация 1,4-дигидропиридина **22** в процессе нитрования в присутствии NaNO₂ в уксусной кислоте приводит к образованию пиридинового оксима **23** в качестве основного продукта [49].

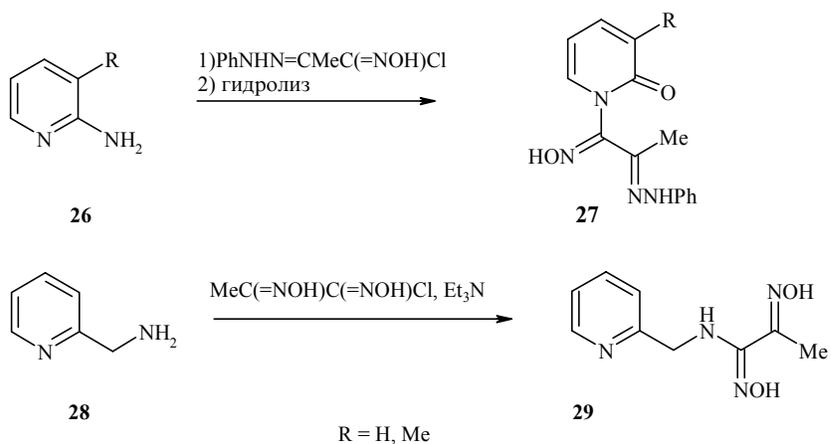


4-Пиридиальдоксим был успешно получен окислением 4-метилпиридина кислородом на поверхности V–Mo оксидных катализаторов при 460–480 °С в присутствии гидроксилamina [50].

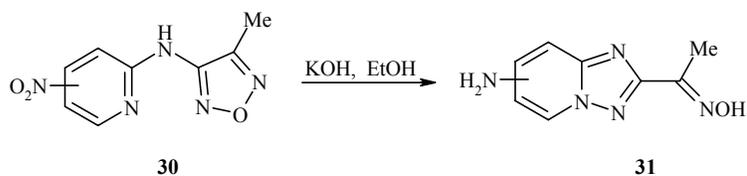
Гидрирование нитропроизводного **24** на PtO₂ в этаноле приводит к образованию оксима **25** с выходом 27% [51].



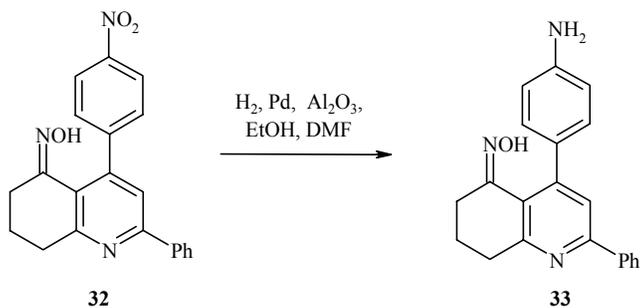
Реакция 2-аминопиридинов **26** с оксимом PhNHN=CMeC(=NOH)Cl дает пиридоны **27** с выходами 87–90% [52]. Взаимодействие оксима MeC(=NOH)C(=NOH)Cl с 2-аминометилпиридином (**28**) в присутствии триэтиламина приводит к диоксиму **29** с выходом 77% [53]. Аналогично были получены фунгицидные пиридиновые производные 2-гидроксиимино(или алкоксиимино)-3-(ацилгидразино)бутановых кислот [54].

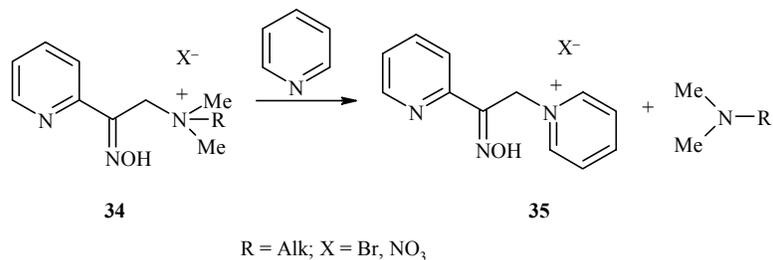


Перегруппировка 1,2,5-оксадиазолов **30** в присутствии KOH в этаноле приводит к образованию оксимов 2-ацетил-6(или 8)-амино-1,2,4-триазоло-[1,5-*a*]пиридинов **31** с выходами 32–68% [55].



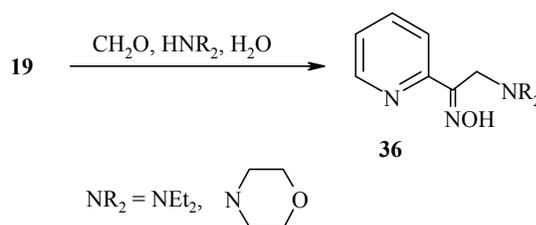
Описаны также превращения одних пиридиновых оксимов в другие. Так, селективное гидрирование оксима 4-(4-нитрофенил)-5-оксо-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (**32**) с использованием комплекса палладия(II) с 4-(2-пиридилазо)резорцином дает аминопроизводное оксима **33** в качестве единственного продукта [56].



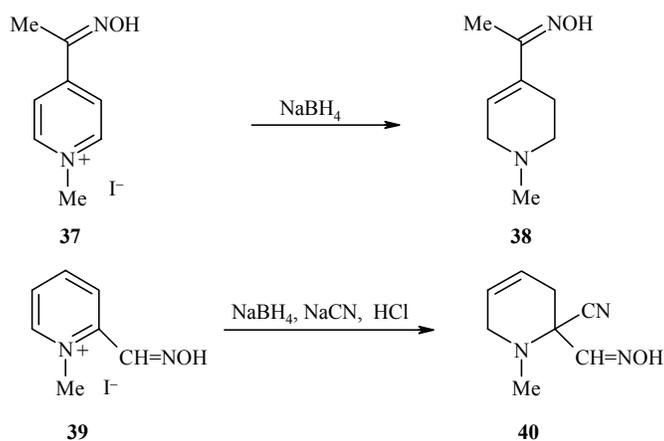


Кватернизованные аминокпроизводные пиридиновых оксимов **34** в присутствии пиридина дают N-[2-гидроксиимино-2-(пиридин-2-ил)этил]-пиридилийбромид **35** [57].

2-Пиридинальдоксим (**19**) легко аминотилируется формалином в присутствии вторичного амина, что приводит к 2-(1'-гидроксииминоэтил-2'-диалкиламино)пиридинам **36** с выходами 52–63% [58].

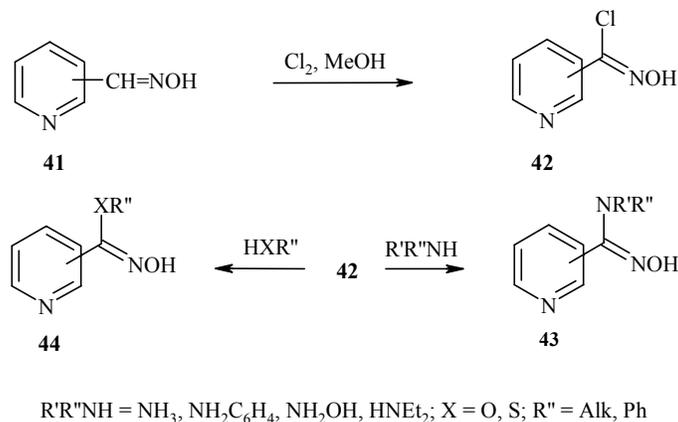


Несколько работ посвящены синтезу и свойствам оксимов тетрагидропиридинов [59–61]. Например, восстановление кватернизованного оксима **37** боргидридом натрия приводит к образованию оксима 1,2,3,6-тетрагидропиридина **38** [62]. Восстановление соли 2-пиридинальдоксима **39** боргидридом натрия в присутствии NaCN/HCl дает 1-метил-2-циано-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-альдоксим **40** с выходом 71% [63].

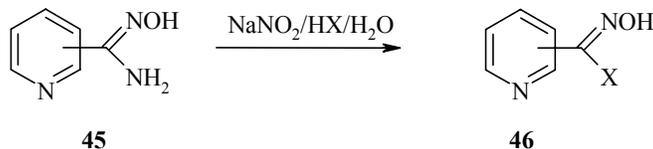


1.2. Синтез пиридиновых амидоксимов, гидроксимоилхлоридов и их производных

Пиридиновые амидоксимы известны уже более ста лет [64]. Эти соединения обычно получали реакцией пиридиновых нитрилов с $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ в присутствии $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ [65–67] или $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{EtOH}$ [68]. Синтез гидроксимоилхлоридов и амидоксимов из соответствующих пиридиновых альдоксимов описан в нескольких работах. Например, пиридиновые альдоксимы **41** легко хлорируются хлором в метаноле и образуют пиридиновые гидроксимоилхлориды **42** с выходами до 82% [69–71]. Реакции гидроксимоилхлоридов **42** с различными аминами или аммиаком дают пиридиновые амидоксимы **43** в качестве основных продуктов [70, 72, 73]. Взаимодействие оксимонов **42** с нуклеофильными соединениями серы и кислорода приводит к образованию пиридиновых гидроксиматов или тиогидроксиматов **44** [70, 72]. Аналогично был получен азидоксим 4-пиридинальдегида [74]. Интермедиатом вышеописанных реакций оксимонов **42** является пиридиновый нитрилоксид ($\text{Py}-\text{CNO}$), генерированный из гидроксимоилхлоридов в присутствии основания, который легко реагирует с нуклеофильными реагентами, образуя продукты **43**, **44**.

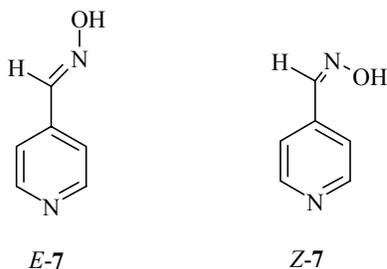


Пиридиновые амидоксимы **45** в условиях реакции диазотирования ($\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{HX}$, $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) дают пиридиновые гидроксимоилхлориды (или бромиды) **46** с выходами 48–88% [75].

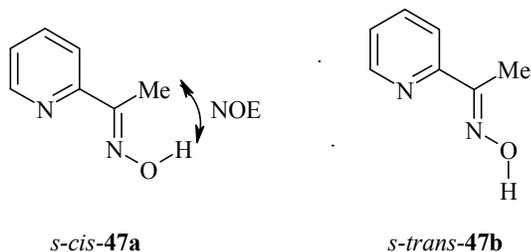


2. СТРОЕНИЕ ПИРИДИНОВЫХ ОКСИМОВ

Спектроскопия ЯМР является одним из наиболее надежных методов определения структуры изомерных оксимов пиридина. Оксимная группа у пиридиновых оксимов имеет дезэкранирующий эффект, поэтому слабopольные сигналы "альдегидного протона" пиридинового альдоксима **7** отнесены к *E*-изомеру, а аналогичные сигналы в более сильных полях – к *Z*-изомеру [76, 77]. Сигналы в пиридиновом кольце дезэкранированы в *Z*-изомере. В работе [77] подробно были изучены оба изомера оксима **7**. *E*- и *Z*-Изомеры этих оксимов отличаются по температуре плавления: *E*-**7** 165–167 °С, а *Z*-**7** – 132–133 °С.



Конфигурация оксимов, в частности оксима 2-ацетилпиридина (**47**), установлена методом NOE спектроскопии ЯМР ^1H – установление влияния эффекта Оверхаузера. Следует отметить, что конформация оксима **47a** имеет сильный NOE эффект, в отличие от структуры **47b**, которая не имеет такого эффекта [78].



В литературе имеются сведения о спектроскопии ЯМР ^1H оксимов N-оксидов пиридиновых альдегидов [79] и N-алкоксипиридиновых альдегидов [80].

Изомерные гидрохлориды 3-пиридинового амидоксима были разделены хроматографически на силикагельных пластинках с использованием элюента изоамиловый спирт:ацетон: NH_4OH : H_2O в соотношении 70:5:10:15 [81]. Изомеры 2-пиридинового амидоксима легко разделяются благодаря различной растворимости в бензоле [82]. Следует отметить, что только *Z*-изомер фенил(2-пиридил)кетоксима образует комплекс с ионами Fe(II) [83]. Пиридиновые альдоксимы и кетоксимы образуют также комплексы с Ni(II) [84–87], Fe(II) и Fe(III) [87–89], Zn(II) [85], Co(II) [85, 90], Co(III) [91], Cu(I) и Cu(II) [85, 86, 92–94], Pd(II) [95], Pb(II) [89], Ru(III) [89], Re(VII) [96], Au(III) [89], U(VI) [87, 89, 95], редкоземельными

элементами [97] и Me₃B [98]. Пиридиновые амидоксимы комплексуются с ионами Ni(II) [99, 100], Fe(III) [100], Co(II) [100, 101], Cu(II) [102], Cd(II) [100], Hg(II) [100], Ag(I) [100], Pd(II) [100, 103], Pb(II) [100] и U(VI) [100, 104].

Структура пиридиновых оксимов подтверждается данными широких исследований кинетики гидролиза метилпиридиновых кетоксимов в H₂SO₄ [105] и катализируемого ионами Ni(II), Zn(II) или Cu(II) гидролиза О-эфиров пиридиновых кетоксимов [106–109].

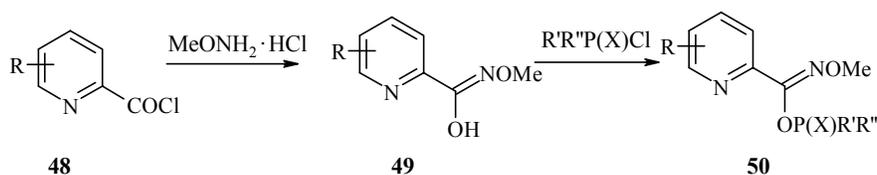
Недавно исследована структура оксимов типа Py–CR=NOH (Py = пиридин, R = H, Me, Ph, NH₂) [110], оксимов (пиридинметиленаминоацетофенонов [111] и циклических агрегатов α,β-ненасыщенных пиридиновых кетоксимов [112] методом РСА.

Структура пиридиновых оксимов исследована методами УФ [113–121] и ИК спектроскопии [121–124], масс-спектрометрии [125–127] и полярографии [128–131]. Также проведено спектрометрическое определение термодинамических констант диссоциации [132], расчет молекулярных орбиталей полуэмпирическими методами для пиридиновых альдоксимов [133] и показана возможность фотохимической изомеризации *E*-оксимов 4-пиридинальдегида [134].

3. РЕАКЦИИ ПИРИДИНОВЫХ ОКСИМОВ

3.1. Синтез эфиров пиридиновых оксимов

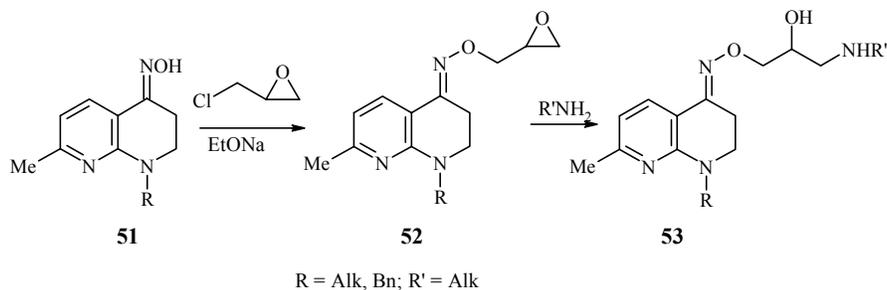
Основные методы синтеза О-эфиров пиридиновых оксимов основаны на взаимодействии О-алкилпроизводных гидроксиламинов (или их гидрохлоридов) с карбонилпроизводными [135] в этаноле [136–138], пиридине [139] или в системах Na₂CO₃/EtOH [140], пиридин/MeOH [141], гидрохлорид пиридина/пиридин [142, 143]. Ацетали пиридиновых кетонов и О-алкоксигидроксиламины образуют соответствующие О-эфиры оксимов [144]. N-Метоксипиридинкарбоксиимидоилфосфаты **50** были получены двухстадийной реакцией соответствующих хлорангидридов пиридиновых кислот **48**. На первой стадии реакции хлорида **48** с NH₂OMe·HCl образуются эфиры **49**. Реакция пиридинов **49** с (EtO)₂P(S)Cl в ацетонитриле дает с хорошими выходами фосфаты **50**, проявляющие высокую инсектицидную активность [145].



R = H, Hal, NO₂, CF₃, Alk; R',R'' = AlkO, AlkS, Ph, PhO; X = O, S

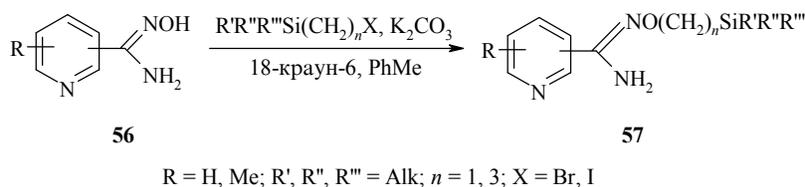
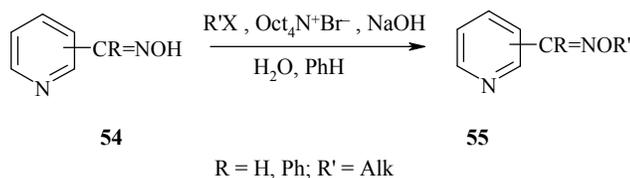
В синтезе O-эфиров пиридиновых оксимов широко применялись реакции соответствующих оксимов с алкилгалогенидами (или диметилсульфатом [73]) в системах Na/EtOH [146], KOH/MeOH [147], NaN/DMF [148], EtONa/EtOH [149], K₂CO₃/MeCN [150], NaI/Et₃N/Me₂CO [151].

Синтез оксимных эфиров нафтиридинов (потенциальных антигипертонических агентов) **53** описан в работах [152, 153]. Реакция оксимов нафтиридина **51** с эпихлоргидрином в системе EtONa/EtOH/PhMe приводит к эпоксидам **52** с выходами 36–72%. Раскрытие эпоксидного цикла нуклеофильными аминами приводит к эфирам **53** с выходами 29–65%.



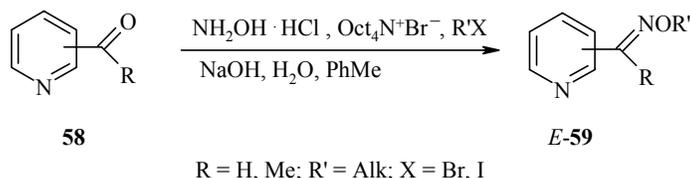
Применение межфазно-каталитического (МФК) метода синтеза позволяет селективно провести алкилирование пиридиновых оксимов. В работах [154, 155] показана высокая эффективность системы алкилгалогенид (RX, X = Br, I)/10% водн. NaOH/Oct₄N⁺Br⁻/PhH при алкилировании пиридиновых оксимов **54**. В данных условиях соответствующие O-эфиры **55** были выделены с выходами 14–86%.

В синтезе O-эфиров из пиридиновых оксимов применены МФК системы алкилбромид (RBr)/водн. NaOH/PhCH₂NEt₃⁺Cl⁻/CH₂Cl₂ [156], RBr/2н. водн. NaOH/Bu₄N⁺Br⁻/CH₂Cl₂ [157] или RCl/тв. KOH/тв. KI/18-краун-6/PhH [158]. Пиридиновые амидоксиды **56** алкилированы также и кремнийсодержащими алкилгалогенидами (R'R''R'''Si(CH₂)_nX) в системе тв. K₂CO₃/18-краун-6/PhMe. Продукты реакции **57** (выход 33–79%) показали высокую цитотоксичность [159].

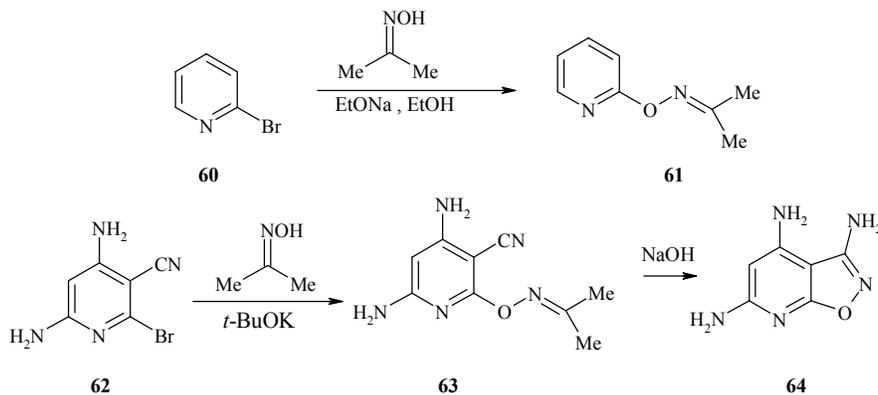


Пиридиновые оксими О-метилированы в условиях трехфазного катализа в присутствии полимерно закрепленных ониевых солей [160].

Разработан новый одностадийный *E*-стереоселективный синтез *O*-эфиров пиридиновых альдоксимов и кетоксимов **59** из карбонильных соединений **58** в системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/25\%$ водн. $\text{KOH}/\text{Oct}_4\text{N}^+\text{Br}^-/\text{PhMe}$ [161].

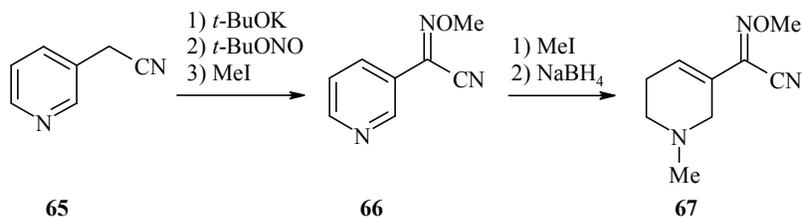


Синтезу эфиров пиридинсодержащих оксимов арилированием оксимов галогенипиридинами посвящены публикации [162–164]. Например, арилирование оксима ацетона 2-бромпиридином (**60**) в присутствии NaOEt/EtOH дает *O*-(2-пиридил)оксим ацетона (**61**) [163]. Аналогичная реакция оксима ацетона с 4,6-диамино-2-бром-3-цианпиридином (**62**) в присутствии *t*-BuOK приводит к образованию эфира **63** с выходом 60%. Циклизация оксимного производного **63** в присутствии водн. NaOH дает изоксазоло[5,4-*b*]пиридин-3,4,6-триамин (**64**) (выход 29%) [164].

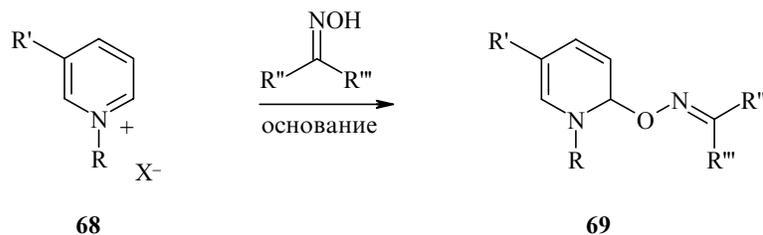


Следует также отметить возможность использования этиленкарбоната в синтезе эфиров оксимов. Например, пиридиновые кетоксимы и этиленкарбонат в присутствии AcNMe_2 дают соответствующие *O*-2-гидроксиэтилоксимы с хорошими выходами [165].

O-Метильный эфир оксима **66** с выходом 86% был получен из соответствующего нитрила **65** в системе $t\text{-BuOK}/t\text{-BuONO}/\text{THF}$, с последующей обработкой реакционной смеси иодистым метилом. Эфир **66** легко кватернизуется (MeI) и далее восстанавливается до производного 1,2,5,6-тетрагидропиридина **67** [166].

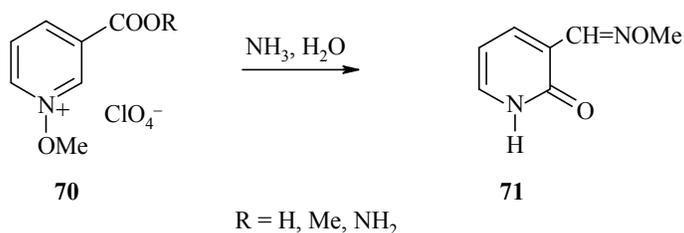


Соли пиридиния **68**, содержащие электроакцепторные группы в положении 3, реагируют с алифатическими оксимами в основных условиях и дают оксимные эфиры дигиридина **69** в качестве основных продуктов [167].



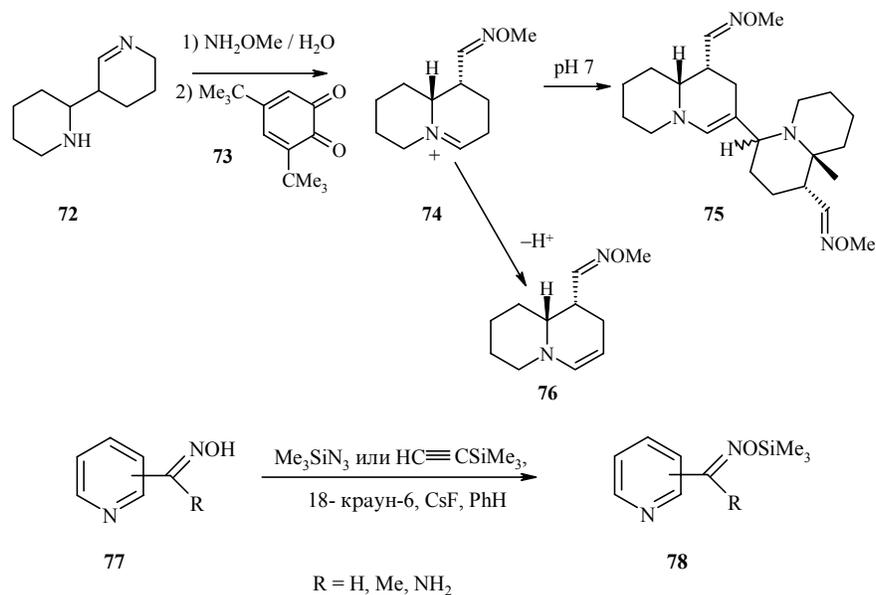
R = Alk; R' = CN, MeNHCO, Bn₂SO₂, Me₂NSO₂; R'', R''' = Alk

Перегруппировка 3-замещенных солей N-метоксипиридиния **70** в водном аммиаке приводит к образованию 2-метоксииминометилпиридона-2 **71** с выходом до 35% [168, 169].



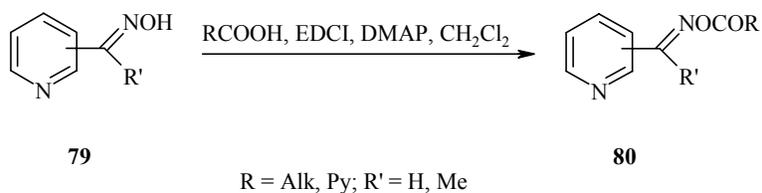
Синтез оксимных производных хинолизина из тетрагидроанабазина **72** описан в работе [170]. Взаимодействие соединения **72** с NH₂OMe в воде и потом с хиноном **73** дает циклическую иминную соль **74**, которая легко превращается в хинолизин **76** или димеризуется в продукт **75**.

O-Триметилсилилоксимы пиридиновых амидоксимов получены кипячением соответствующих оксимов с гексаметилдисилазаном в присутствии каталитических количеств триметилхлорсилана [123, 127]. Недавно нами разработаны два новых МФК метода синтеза силильных эфиров пиридиновых оксимов. Например, оксимы **77** легко силилируются в двухфазных системах HC≡CSiMe₃/CsF/18-краун-6/бензол [171] и Me₃SiN₃/CsF/18-краун-6/бензол. Силильные эфиры оксимов **78** выделены с выходами до 100%.



Фунгицидные *O*-триэтилстаннилэферы пиридиновых альдоксимоов получены станилированием оксимоов хлорстаннанами в присутствии метилата натрия [172]. Пиридиновые *O*-диметиларсинооксимоов получены из оксимоов и $\text{Me}_2\text{NAsMe}_2$ [173].

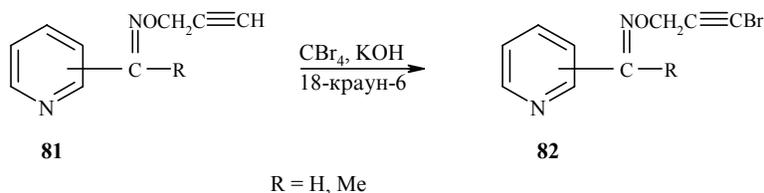
O-Ацилпроизводные пиридиновых оксимоов [174, 175] получали ацилированием соответствующих оксимоов ацетангидридом [176], хлорангидридами кислот/ Et_3N [178], $\text{AcOCH}=\text{CMe}_2/\text{DBU}$ [179] или оксимат-анионов с *p*-нитрофенилацетатом [180]. Известны синтезы ацилпроизводных пиридиновых оксимоов методом ацилирования оксимоов карбоновыми или аминокислотами в присутствии производного карбодиимида [181–184]. Например, оксимоов **79** легко ацилируются кислотами (RCOOH) в системе 4-диметиламинопиридин (DMAP)/3-(диметиламинопропил)-1-этилкарбодиимид (EDCI)/ CH_2Cl_2 и дают ацилпроизводные **80** с хорошими выходами [184].



3.2. Реакции оксимных групп и колец

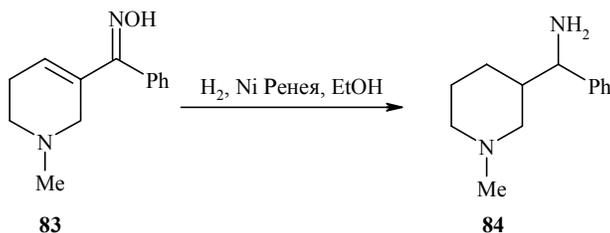
Недавние достижения в химии производных оксимов обобщены в обзоре [185]. В этом разделе главным образом будут изложены особенности химии оксимов пиридина.

Реакции бромирования пропаргильных эфиров пиридиновых оксимов **81** в МФК системе $\text{CBr}_4/\text{тв. KOH}/18\text{-краун-6}$ селективно приводят к образованию *O*-(бромпропаргил)оксимов **82** с выходами до 64%. Предварительные эксперименты показали, что оптимальным количеством четырехбромистого углерода при бромировании *O*-пропаргил-оксимов является 0.75 эквивалента к субстрату. Это можно объяснить диспропорционированием первоначально образовавшегося бромформа в присутствии щелочи в четырехбромистый углерод, который реагирует далее [186, 187].



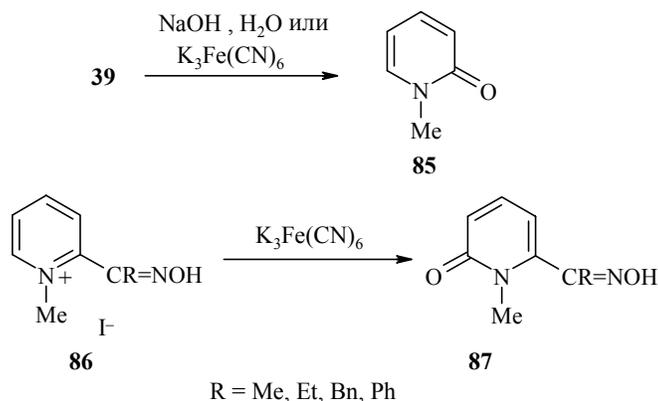
Реакции дегидратации оксимов описаны в обзоре [188]. Пиридиновые альдоксимины легко превращаются в соответствующие нитрилы в присутствии $\text{NaOH}/\text{Me}_2\text{SO}$ [189, 190], Ac_2O [191], $\text{Ac}_2\text{O}/\text{OH}^-$ [192], гексахлорциклотрифосфаттриена [193] или $\text{CHCl}_3/60\% \text{ водн. KOH}/\text{Oct}_4\text{NBt}/\text{PhMe}$ [194]. 3-Пиридиламидоксим дает смесь амида и нитрила при окислении перекисью водорода в присутствии Fe(III) комплексов порфиринов [195]. *N*-Оксиды *O*-ацилированных пиридиновых альдоксимов в присутствии сульфонилхлоридов также образуют пиридиновые нитрилы [196].

Проведено гидрирование пиридиновых кетоксимов в присутствии $\text{PdCl}_2/\text{AcOH}$ [197], PdCl_2/HCl [198] или $\text{Pd-C}/\text{MeOH}/\text{HCl}$ [199] до соответствующих первичных пиридиновых аминов [200]. Иногда при гидрировании наблюдается восстановление пиридинового цикла. Например, гидрирование оксима 3-бензоил-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина (**83**) над никелем Ренея дает смесь изомеров 3-(1-аминобензил)-1-метилпиперидина **84** с общим выходом 63% [201].

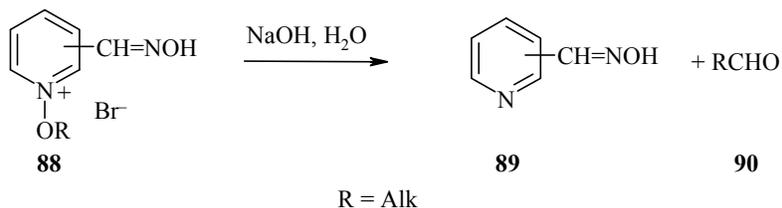


Пиридиновые оксимы восстановлены до первичных аминов также полярографически [202, 203] или цинком в AcOH [204], CF₃COOH [205] и NH₃/H₂O/EtOH [206]. 4-Пиридинамидоксим был восстановлен до соответствующего амидина в присутствии Ru₃(CO)₁₂/CO [207]. При окислении пиридиновых амидоксимов K₃[Fe(CN)₆] при pH 12 наблюдается образование соответствующей пиридиновой кислоты и NO [208]. 3-(4-Пиридил)-анилин был получен из оксима 3-(4-пиридил)-2-циклогексанона в системе уксусный ангидрид/H₃PO₄ [209].

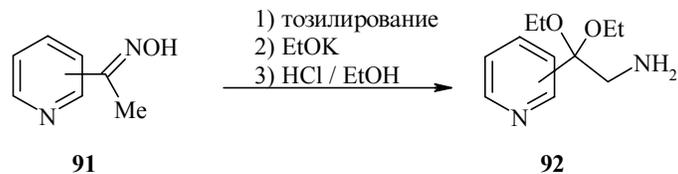
Соль 2-пиридинальдоксима **39** в присутствии NaOH [210] или K₃Fe(CN)₆ [211] дает N-метил-α-пиридон (**85**) в качестве основного продукта. Окисление кетоксимов **86** K₃Fe(CN)₆ ведет к образованию оксимных производных пиридонов **87** [211].



В основной среде оксимы 1-алкоксипиридинальдегидов **88** элиминируют альдегиды **90** и дают оксимы **89** [212]. Воздействие Ac₂O/OH⁻ на оксимы N-метоксипиридинальдегидов приводит к продуктам раскрытия пиридинового цикла типа MeON=CRCH=CR'CH=CHOAc (R, R' = H или CN) [192].



Тозилирование оксимов ацетилпиридинов **91** и последующая обработка реакционных смесей этилатом калия и далее HCl/EtOH приводят к 2,2-диэтокси-2-пиридилэтиламинам **92** с выходами 53–92% [213].

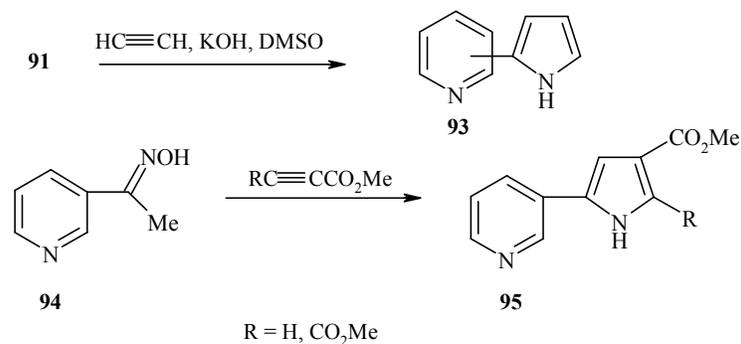


В работе [214] изложены основные пути получения и реакции (метилирование, нитрование, ацилирование и восстановление) 4-гидрокси-7-метил-5-оксимино-5Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-8-оксида.

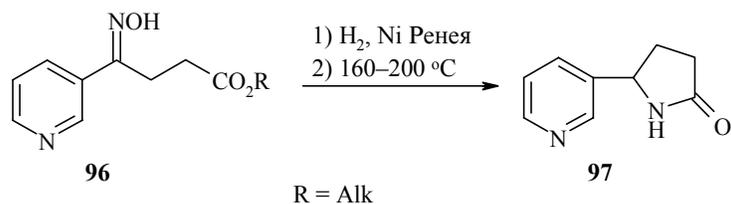
3.3. Синтез новых гетероциклических систем из пиридиновых оксимов

Последние достижения в синтезе гетероциклических систем из оксимов обобщены в обзоре [215]. В этой главе более подробно будут изложены специфические реакции пиридиновых оксимов.

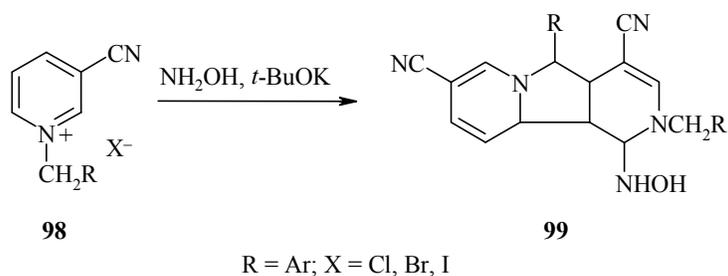
Одной из наиболее интересных реакций оксимов является синтез пирролов взаимодействием кетоксимов с ацетиленами в основной среде (реакция Трофимова). Синтетические возможности этой реакции подробно изложены в многочисленных обзорах и монографиях [216–219]. В классических условиях синтез производных пиррола **93** из пиридиновых кетоксимов **91** проведен в автоклаве при 12–14 атм. в системе $\text{HC}\equiv\text{CH}/\text{KOH}/\text{DMSO}$ при 80–85 °С. Продукты **93** в этих условиях выделены с выходами 42–80 % [220]. При более высоких давлениях (16–25 атм.) и температурах в качестве основных продуктов выделены 1-винил-2-пиридилпирролы [221]. Реакция оксима 3-ацетилпиридина (**94**) с эфирами ацетиленовых кислот ($\text{RC}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}$) дает 2,3-замещенные 5-(3-пиридил)-1Н-пирролы **95** [222]. Образование этих продуктов происходит через интермедиаты – соответствующие О-винилоксимы.



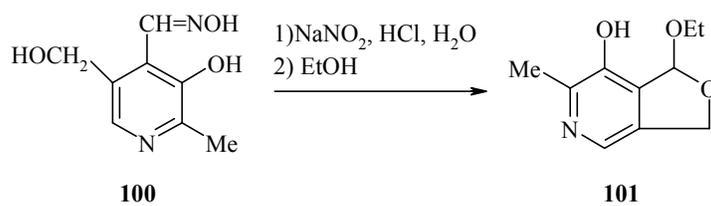
5-(3-Пиридил)пирролидон-2 (**97**) был успешно получен из эфиров γ -гидроксиимино- γ -(3-пиридил)бутирата **96** гидрированием над никелем Ренея с последующей термической циклизацией интермедиата – амина [223].



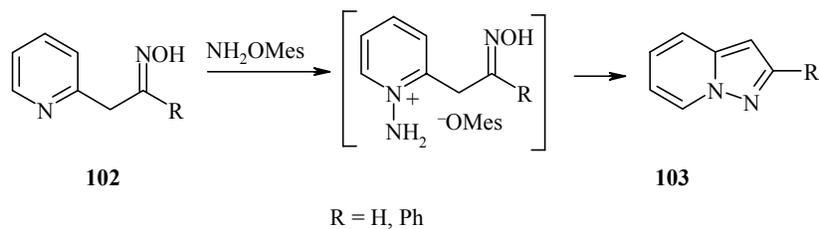
Синтез трициклических производных дипиридо[1,2-*a*:3',4'-*c*]пирролов **99** осуществлен в одну стадию из солей пиридиновых нитрилов **98** в системе $\text{NH}_2\text{OH}/t\text{-BuOK}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [224]. Образование этих продуктов происходит через интермедиаты – соли амидоксимов.



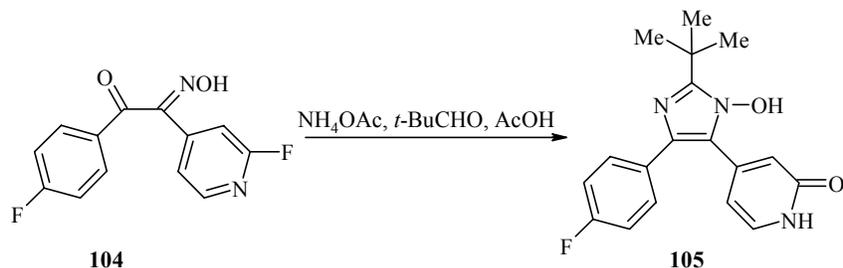
Оксим 2-метил-3-гидрокси-4-формил-5-(гидроксиметил)пиридина (**100**) в системе $\text{NaNO}_2/\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ дает гидрохлорид 6-метил-1,3-дигидрофууро-[3,4-*c*]пиридин-7-ола (**101**) [12].



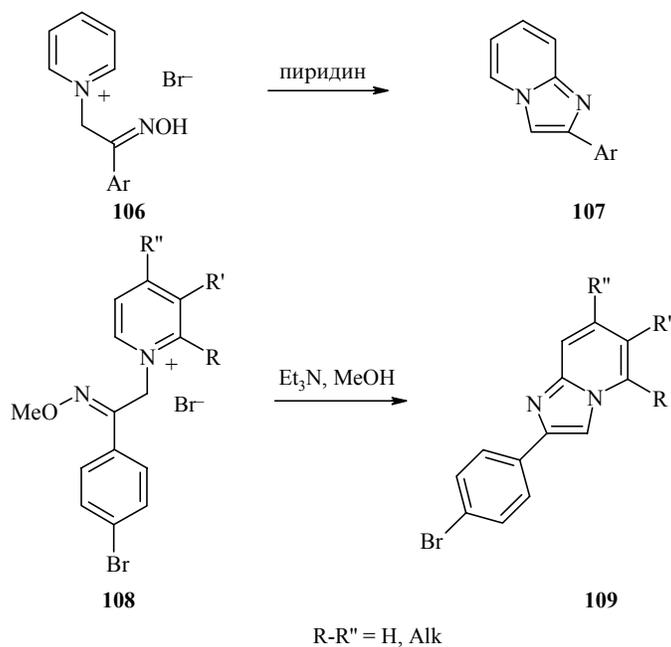
Производные пиразола [225] и имидазола также успешно получены из пиридиновых оксимов. Например, пиразоло[1,5-*a*]пиридины **103** (выход до 80%) легко образуются из оксимов **102** и *O*-метилсульфонил-гидроксиламина в хлороформе [226].



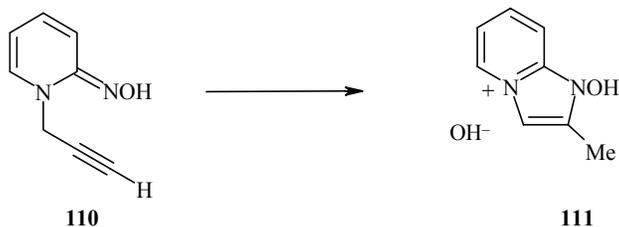
Несколько работ посвящено синтезу N-гидроксиимидазолов [227, 228] и 2-(или 3-)имидазолин-3-оксидов [229] из пиридиновых оксимов. Например, взаимодействие кетооксима **104** с *t*-BuCHO/NH₄OAc/AcOH дает имидазол **105** с выходом 49% [228].



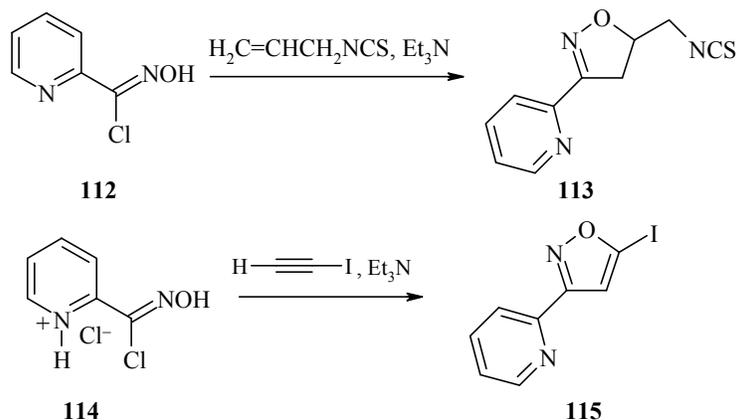
Пиридиновые оксимы являются хорошими исходными для получения имидазо[1,2-*a*]пиридинов [230–234]. Таким образом, соли оксимов **106** или оксимных эфиров **107** в присутствии третичного амина образуют имидазо[1,2-*a*]пиридины **108** и **109**, соответственно, с выходами до 96% [231, 232].



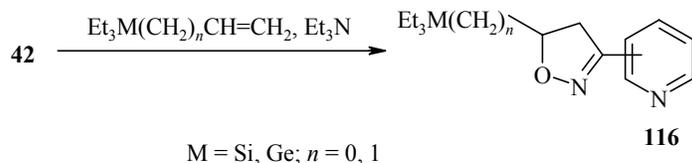
Термическая циклизация гидроксииминопиридина **110** приводит к образованию имидазопиридина **111** [234].



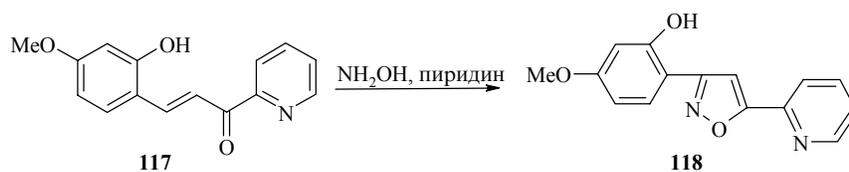
Описан ряд методов синтеза изоксазольных производных из пиридиновых оксимов. Пиридиновые альдоксими в присутствии NaOCl/Et₃N или амидоксими в присутствии NaNO₂/HCl/H₂O и Et₃N дают соответствующие нитрилоксиды (см. раздел 1.2), которые легко вступают в реакцию циклоприсоединения с алкенами и алкинами. Например, реакция оксима **112** в системе алкен/NaOCl/Et₃N/CH₂Cl₂ приводит к образованию фунгицидного изоксазолина **113** [235]. В аналогичных условиях оксим **114** и иодэтин дают производные 5-иодизоксазола **115** с выходом 90% [236].



1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов, полученных из оксимов, к ненасыщенным станнанами и германам обобщено в обзоре [237]. Реакция гидроксимоилхлоридов **42** с винил- или аллилсиланами (или германам) дает изоксазолины-2 **116** с выходами 42–73% [238].

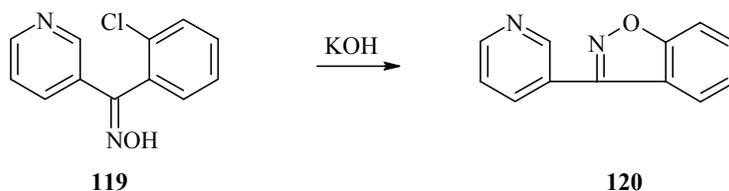


Иногда пиридиновые хальконы в реакции с гидросилами образуют изоксазолы вместо ожидаемых оксимов. Например, 1-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-3-(2-пиридил)-1-пропанон (**117**) в системе NH₂OH/пиридин/EtOH дает 3-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-5-(2-пиридил)-1,2-оксазол (**118**) с выходом 77% [239].

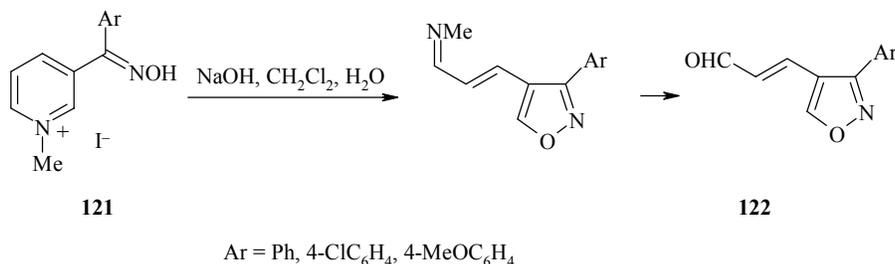


Аналогично 4-арил-5-ацетил-6-метил-3,4-дигидро-2(1H)пиридоны дают изоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6(7H)-оны [240]. Цианометилпиридины и пиридиновые β-дикарбонильные соединения (R₁COCH₂COR) в присутствии гидросиламина превращаются в 5-амино-3-(пиридил)изоксазолы [241, 242] или 3,5-дизамещенные изоксазолы [243] соответственно.

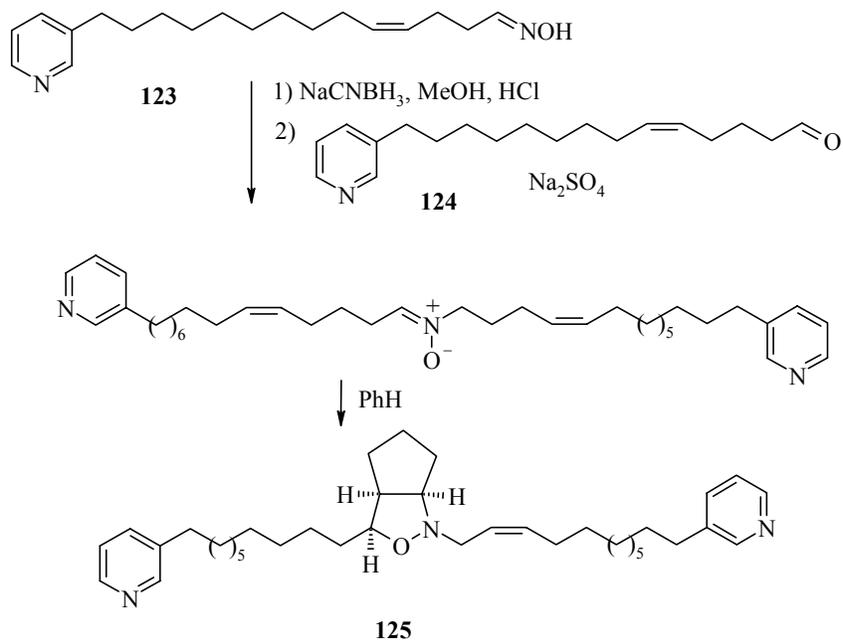
Оксим 3-(2-хлорбензоил)пиридина (**119**) при нагревании в монометиловом эфире этиленгликоля в присутствии KOH образует 3-(2-1H-пиридин-3-ил)-1,2-бензизоксазол (**120**). Продукт **120** был получен также из 5H-[1]бензопирано[2,3-*b*]пиридин-5-она в системе NH₂OH·HCl/KOH/EtOH [244].



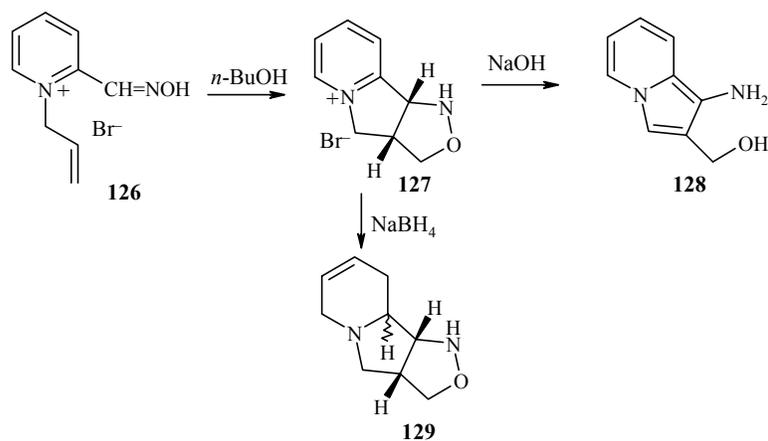
Кватернизованные пиридиновые оксимы **121** циклизируются в основной среде с образованием изоксазольных акриальдегидов **122**, реакция происходит через раскрытие пиридинового цикла [245].



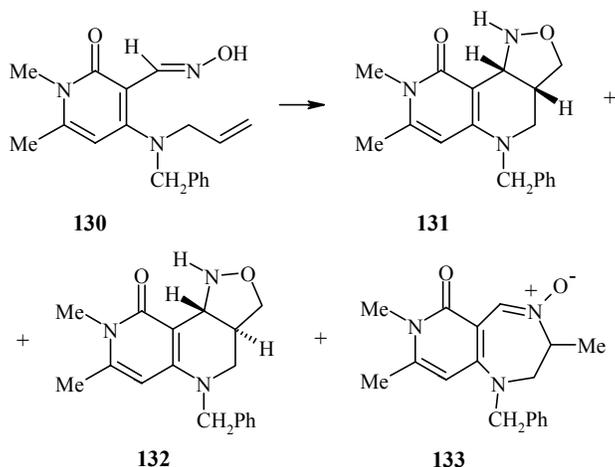
Трехстадийный синтез цитотоксического алкалоида пуринодемина **125** описан авторами [246]. Так, восстановление оксима **123** NaCNBH₃ в метаноле с последующей реакцией с альдегидом **124** и термической циклизацией интермедиата приводит к продукту **125**.



1,2-Прототропия оксимов и генерация соответствующих нитронов описаны в работе [247]. Например, кипячение пиридинового оксима **126** приводит к изоксазолину **127**. Неустойчивый циклоаддукт **127** легко превращается в индолизин **128** (выход 62%) в щелочной среде или восстанавливается (NaBH₄) до трициклического продукта **129** (выход 60%).

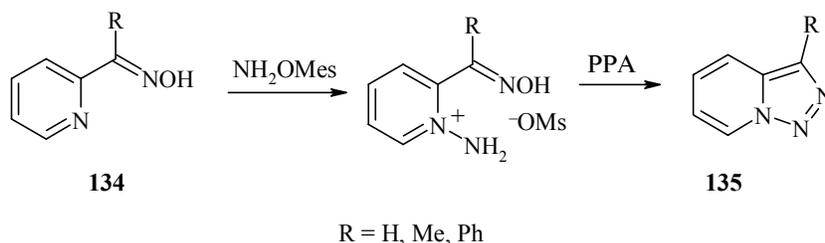


Термическая циклизация *E*-изомера оксима **130** в бензоле приводит к образованию двух изомерных изоксазолинов **131**, **132** и N-оксида **133** (выход продуктов 76, 14 и 8% соответственно). Однако реакция циклизации оксима **130** в этаноле дает только продукт **131** с выходом 93% [247].

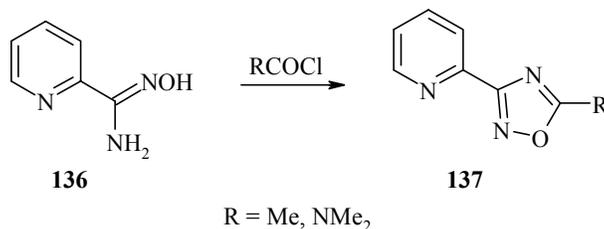


Синтез и реакции оксазольных производных пиридиновых оксимов показаны в работе [248].

Синтез триазолов осуществлен из пиридиновых оксимов [226, 249]. Например, взаимодействие оксимов **134** с *o*-метилсульфонилгидроксиламином и далее с полифосфорной кислотой (ППА) приводит к триазоло-[1,5-*a*]пиридинам **135** с выходами 63–76% [226].

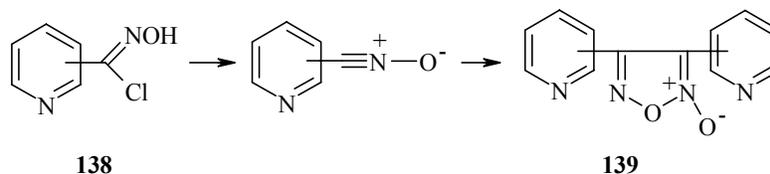


Производные биологически активных оксадиазолов были получены из пиридиновых амидоксимов [250–255]. Реакции синтеза пиридинсодержащих 1,2,4-оксадиазолов обычно включают ацилирование амидоксимов уксусным ангидридом [256] или ацилхлоридами [257–259] и последующую термическую циклизацию. Например, 2-пиридинамидоксим (**136**) и ацилхлориды дают оксадиазолы **137** с выходами 27–70% [259].

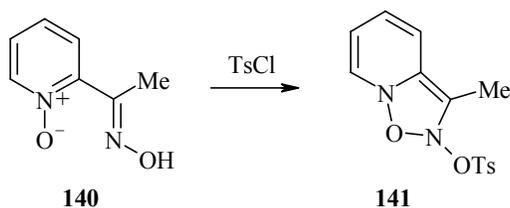


3-Пиридил-1,2,4-оксадиазолы получены также реакцией пиридиновых амидоксимов с альдегидами в уксусной кислоте [260].

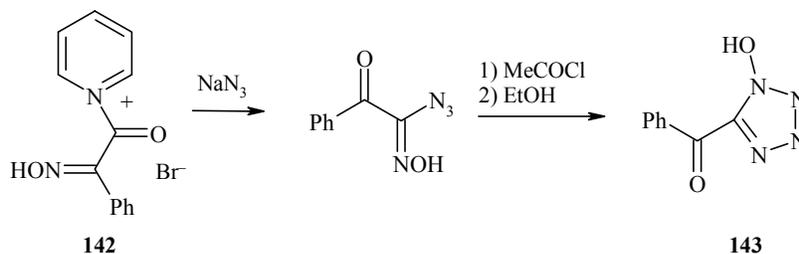
Пиридиновые нитрилоксиды, полученные из гидроксимоилхлоридов **138**, легко димеризуются в фуроксаны **139** при стоянии [72] или в присутствии основания [261].



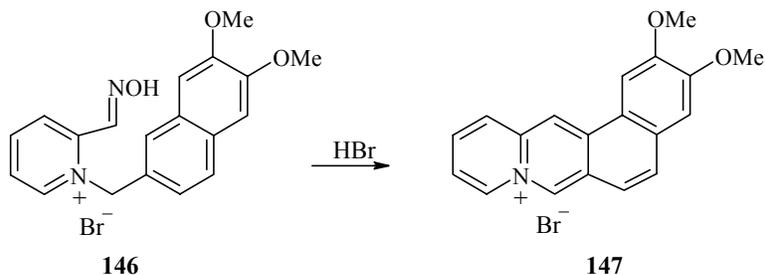
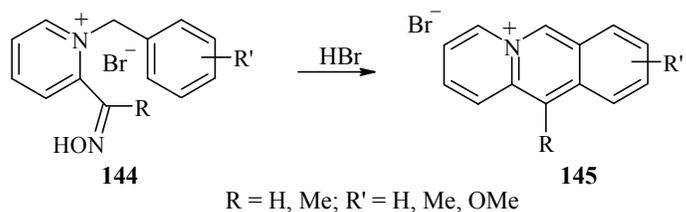
E-Оксим 1-оксида 2-ацетилпиридина (**140**) при тозилровании дает 1,2,5-оксадиазол **141** в качестве единственного продукта, *Z*-изомер оксима **140** в присутствии тозилхлорида образует соответствующий *O*-тозилоксим [262].



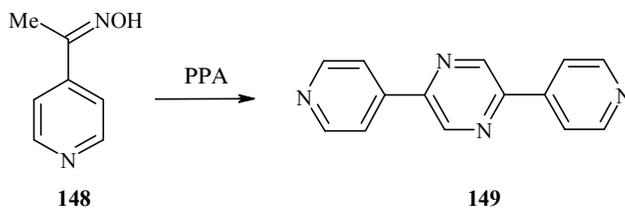
5-Бензоил-1-гидрокситетразол **143** был получен из оксима **142** в реакции с азидом натрия и далее с ацетилхлоридом и этанолом. Образование продукта **143** происходит через интермедиат – бензоилазидоксим [263].



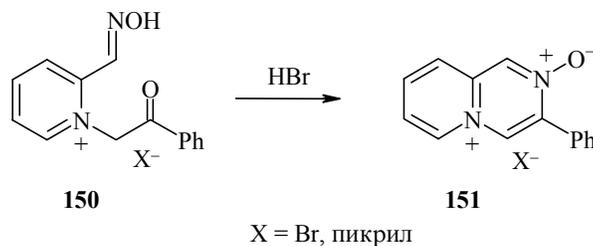
Пиридиновые оксимы успешно применяются в синтезе производных акридинина [264, 265], бензхинолизина [266], нафтохинолизина [267] и тиенонафтиридина [268]. Например, соль оксима **144** легко циклизуется в 48% водн. HBr с образованием производных акридинина **145** с выходами 21–99% [264]. В аналогичных условиях из соли пиридинового оксима **146** получают нафто[1,2-*b*]хинолизин **147** с выходом 45% [267].



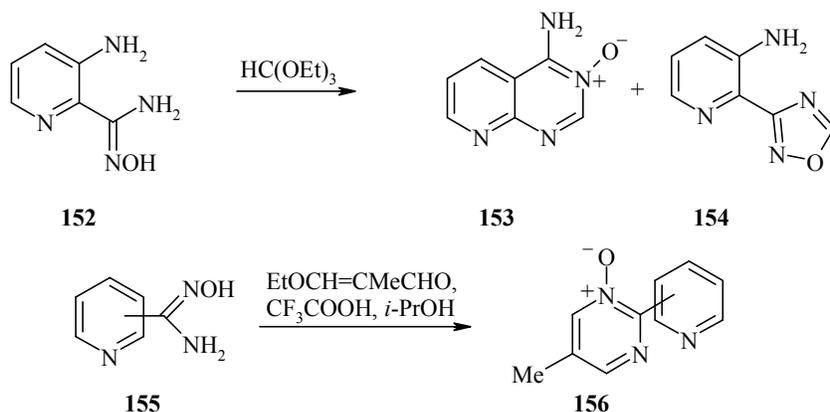
Оксим 4-ацетилпиридина (**148**) в присутствии полифосфорной кислоты димеризуется с образованием пиридина **149** [44].



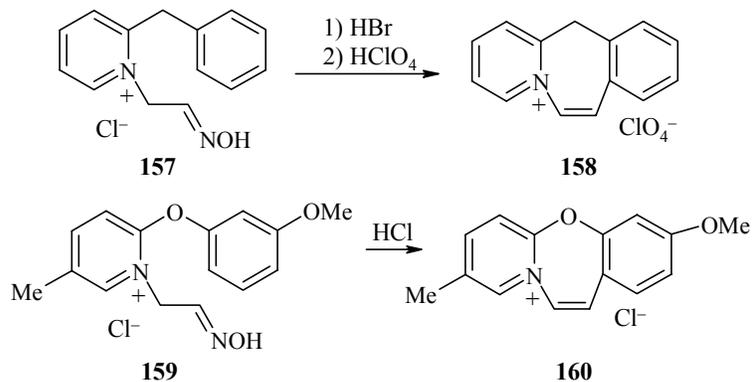
Соль пиридинового оксима **150** в конц. HBr превращается в 2-оксид 3-фенил-3-азаинолизиния **151** с выходом 85% [269].



Ряд работ посвящен синтезу производных пиридина из пиридиновых амидоксимов [270–273]. 2-Амино-3-пиридиламидоксим (**152**) в кипящем триэтилортоформате дает смесь 4-аминопиrido[2,3-*b*]пиримидин-3-оксида (**153**) (выход 89%) и 1,2,4-оксадиазола **154** (выход 1.3%) [270]. Пиридиновые амидоксими **155** в системе 2-метил-3-этоксипропеналь/ CF_3COOH /изопропанол дают 5-метил-2-пиридилпиримидин-1-оксиды **156** с выходами 65–83% [272, 273].

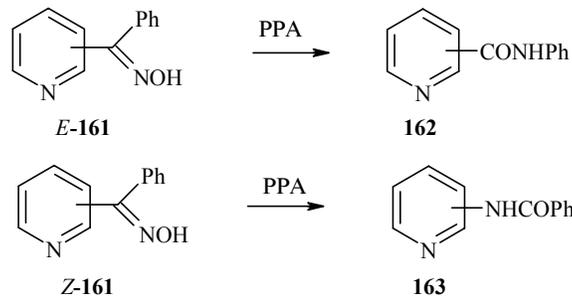


Синтез семичленных гетероциклических соединений также осуществлен из солей пиридиновых оксимов. Хлорид 1-(2-гидроксииминоэтил)-2-бензилпиридиния (**157**) в 48% водн. HBr циклизуется с образованием соли **158** с выходом 81%. В кислой среде (HCl) также осуществлена циклизация оксима **159** в оксазепин **160** [266].

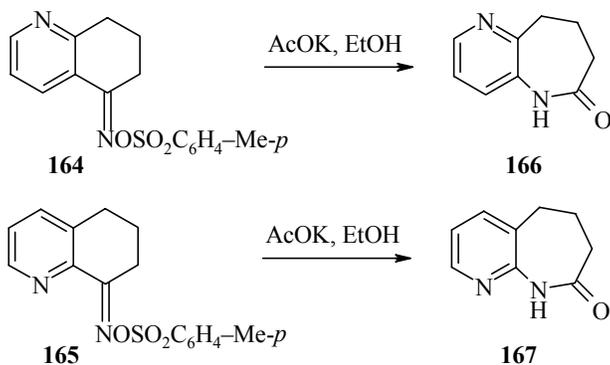


3.4. Перегруппировка Бекмана пиридиновых оксимов

Перегруппировка Бекмана является одной из наиболее характерных реакций оксимов. Обычно реакцию перегруппировки пиридиновых оксимов в соответствующие амиды проводили в присутствии PCl_5 в ТГФ [274], P_2O_5 в фосфорной кислоте [275], $\text{SOCl}_2/\text{CHCl}_3$ [5, 276] или HCOOH [277]. *E*- и *Z*-Изомеры пиридиновых оксимов перегруппировываются с образованием различных амидов [44, 278]. Перегруппировка *E*- и *Z*-оксимов пиридиновых кетоксимов **161** дает амиды **162** и **163** соответственно.



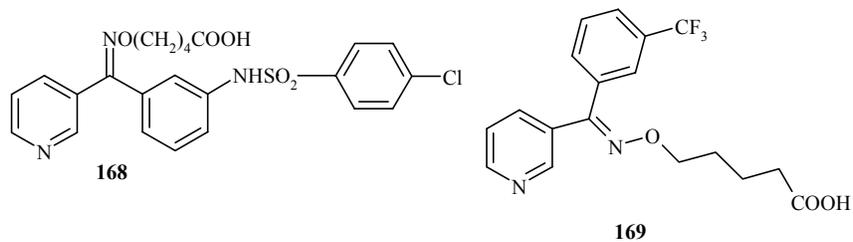
Синтез азепинов **166** и **167** успешно осуществлен в результате бекмановской перегруппировки тозилатов оксимов **164** и **165**, соответственно, в системе AcOK/EtOH/H₂O [279].



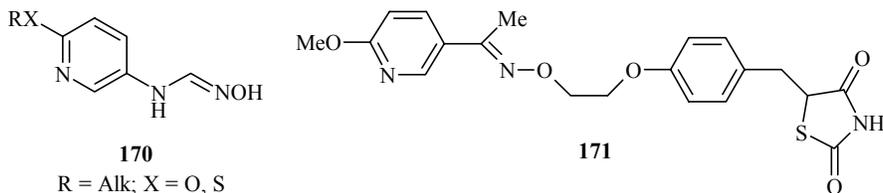
4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНОВЫХ ОКСИМОВ

4.1. Действие на сердечно-сосудистую систему

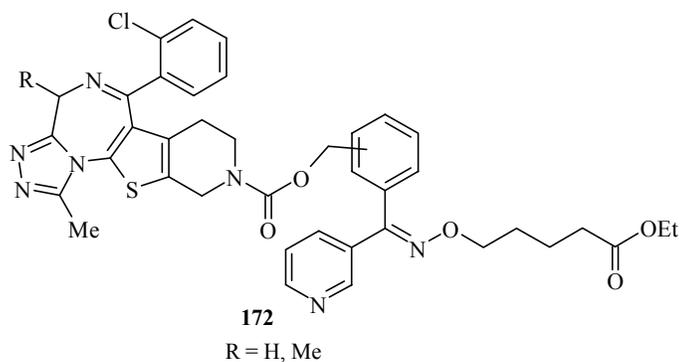
Исследован широкий спектр активности пиридиновых оксимов, действующих на сердечно-сосудистую систему. Пиридиновые оксимы (Py-CX=NOH; Py = пиридил, X = галоген) и их соли предложены в качестве агентов против ишемической болезни сердца и являются ингибиторами агрегации кровяных клеток [280–283]. Следует отметить фенилсульфонамидное производное оксима **168** [284] и, особенно, препарат ридогрель **169** [285].



Пиридиновые оксимы (например **170** [286]) предложены в качестве церебро- или кардиоваскулярных агентов [287, 288] и кардиотоников [289, 290]. О-Эфиры пиридиновых гидроксимоилхлоридов [291, 292], амид-оксимов [293, 294] или кетоксимов [295, 296] могут быть использованы в качестве антидиабетических средств. Например, эфир **171** понижает уровень глюкозы в крови у мышей на 49.3% при дозе 1 мг/кг перорально [295].



Несколько работ посвящены изучению эфиров пиридиновых оксимов (например, **172**) как антагонистов фактора активации рецептора кровяных клеток и ингибиторов синтетазы тромбосана [297–299]. Эти соединения предложены в качестве агентов против аллергии, ишемической болезни сердца, воспаления, образования тромбов и для лечения псориаза.

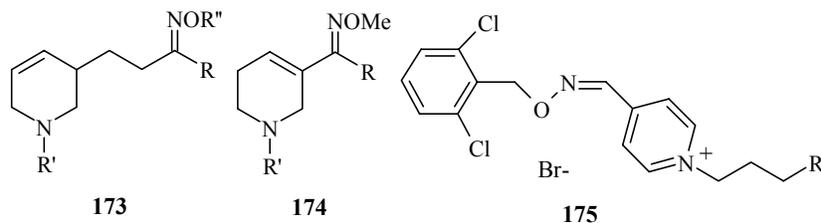


Следует отметить сосудорасширяющую [300–302] и антигипертензивную [303, 304] активность производных пиридиновых оксимов. Эти соединения также использованы в качестве средств, понижающих уровень сахара в крови [305].

4.2. Седативная, антидепрессивная и противосудорожная активности

Производные пиридиновых кетоксимов исследованы в качестве антидепрессантов [306, 307] и транквилизаторов [308]. N-Оксиды пиридиновых O-алкилоксимов испытаны в качестве агентов контроля невротических реакций [309]. Недавно у оксимов тетрагидропиридина **173** выявлена способность связывания сигма-рецепторов. Соединения **173** испытаны как антидепрессанты при психозах и как противовоспалительные агенты [310]. У оксимных производных тетрагидропиридинов найдена

противосудорожная активность [311], кроме того, они являются агонистами мускариновых рецепторов [166, 312–315]. Оксимные производные 1,2,5,6-тетрагидропиридина изучались в качестве средств для лечения слабоумия [316]. Среди средств против болезни Альцгеймера следует отметить эфиры **174**. Кватернизованные производные пиридиновых оксимов **175** являются аллостерическими модуляторами мускариновых рецепторов [317].

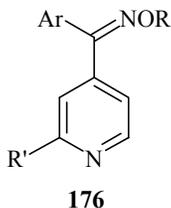


173 R = Alk, Ar; R' = Alk; R'' = H, Alk, CH₂Ph;

174 R = H, Alk, CN, Cl, F; R' = H, Alk; **175** R = Alk, Ar

4.3. Анальгетическая и противовоспалительная активности

Производные пиридиновых амидоксимов [318] и О-замещенные тетрагидропиридиновые оксимы [319] проявили анальгетическую активность. Изучению пиридиновых оксимов как противовоспалительных средств посвящены работы [320–322]. Например, эфиры арилпиридиновых оксимов **176** обладают противовоспалительной и антиастматической активностью [322]. Кроме того, эфиры оксимов 1-пиридил-3-пентанона [323] и пиридилфенилкетонов [324] показали антигистаминную или спазмолитическую активности.



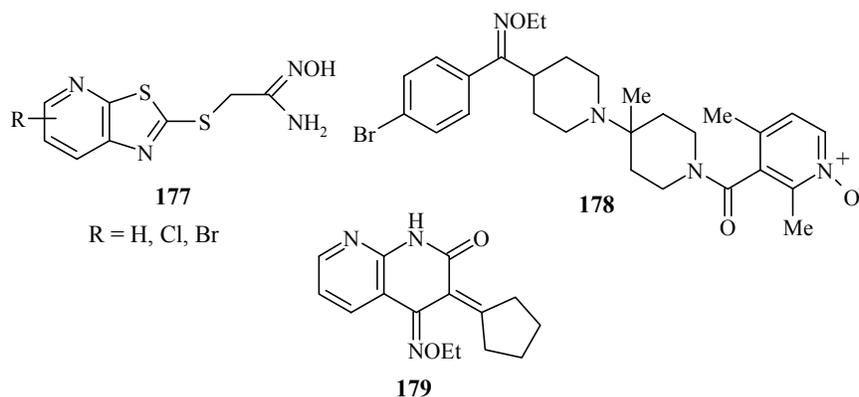
R = H, Alk, COAlk; R' = Alk, CO₂Alk, CON(Alk)₂, CSN(Alk)₂,
CN, NO₂, OAlk, S(O)_nAlk, n = 0–2

Производные оксимов 1,2,5,6-тетрагидропиридина [325–328] и соли биспиридинийоксимов [329, 330] показали высокую активность на холиновых рецепторах. Эти соединения могут быть использованы как в качестве средств, понижающих температуру тела, так и в качестве анальгетиков.

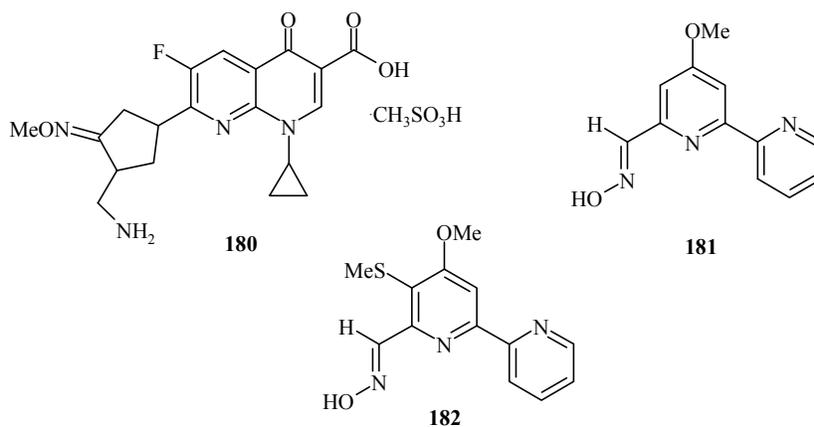
4.4. Цитотоксическая, антивирусная и бактерицидная активности

Производные пиридиновых оксимов мало изучены в качестве цитотоксических и противоопухолевых средств. Недавно показано, что кремний-содержащие пиридиновые оксими обладают высокой цитотоксичностью на линиях HT-1080 (фибросаркома человека) и MG-22A (мышьяная гепатома) (см. раздел 3.1) [159].

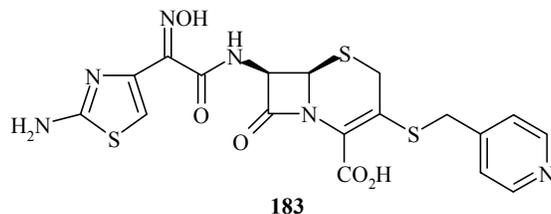
Оксимные производные тиазоло[5,4-*b*]пиридина **177** обладают активностью против вируса *influenza B-Mass* [331]. Среди антивирусных средств следует отметить оксимные производные пиридина **178** [332] и нафтиридина **179** [333], показавших высокую активность против HIV-1.



Пиридиновые альдоксими [334], оксими 2-[2-(5-нитро-2-фурил)винил]-5-ацетилпиридина [335], 2-(пиридилоксиметилфенил)-2-алкоксимино-N-алкилацетамиды [336] и амидоксими [337, 338] обладают бактерицидной активностью. Недавно было показано, что оксими нафтиридина имеют широкий спектр антибактериальной активности [339–343]. Среди этих соединений следует отметить гемифлоксацин мезилат **180**. Бактерицидную активность показали природные соединения *caerulomycin A* (**181**) и *collismycin A* (**182**) [344] и их аналоги [345].

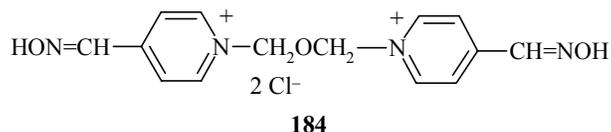


Фрагменты пиридиновых оксимов входят в структуру некоторых цефалоспориновых антибиотиков [346–350], в качестве примера можно привести оксим **183**.



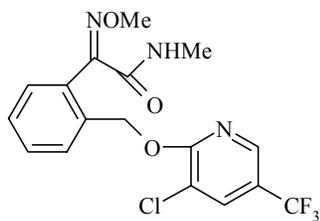
4.5. Пиридиновые оксимы как антидоты при отравлениях фосфорорганическими соединениями

Многочисленные публикации посвящены исследованию пиридиновых оксимов в качестве антидотов при отравлениях фосфорорганическими соединениями [29, 351–358]. Механизм действия оксимов подробно описан в обзоре [359]. Следует отметить высокую активность пиридиновых альдоксимов [360–398], кетоксимов [399, 400], амидоксимов [401] и их солей. Широко изучались в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы эфиры пиридиновых [402, 403] и биспиридиновых оксимов [404–426]. Наиболее широкое применение получил препарат хлорид обидоксима (токсогонин) **184**.

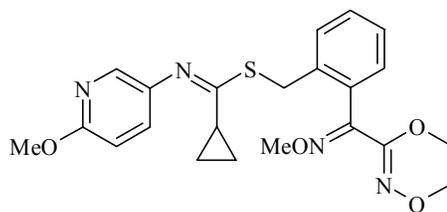


4.6. Пиридиновые оксимы как фунгициды, пестициды, гербициды и акарициды

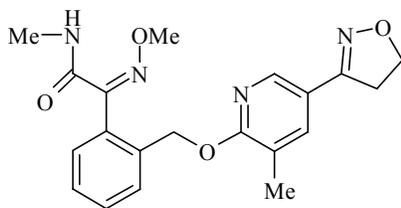
Пиридиновые оксимные производные обладают высокой фунгицидной активностью [157, 427–450]. Например, соединение **185** показывает 100% контроль над *Sphaerotheca fuliginea* при 500 м. д. [430]. Также следует отметить оксимные эфиры **186** (>90 % контроля над *Plasmopara viticola* при 100 г/га [442]) и **187** (>95% контроля над *Phytophthora infestans*, *Erysiphe graminis* и *Puccinia recondita* при 100 м. д. [450]).



185

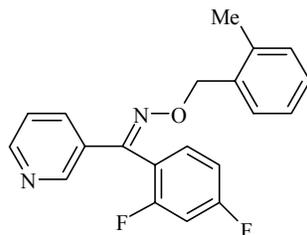


186



187

Пиридиновые оксимы широко используются в качестве гербицидов [1, 451–462]. Следует отметить оксим **188**, который ингибирует *Echinochloa crus-galli* на рисовых полях [459].



188

Пиридиновые оксимы и их эфиры также обладают пестицидной [463–467] и акарицидной [468] активностью.

4.7. Другие активности

Производные 3-пиридинальдоксима используются в качестве средств против гепатитов [469, 470]. Пиридиновые оксимные производные показали также антиязвенную активность [471], они являются ингибиторами гидроксилазы жирных кислот [472], 5-липоксигеназы [473], модуляторами киназы р38 MAP [474] и антиандрогенами [475].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Go, Y. Usui, Jpn. Pat. 01246251; *Chem. Abstr.*, **112**, 178691 (1990).
2. Т. Д. Казаринова, Л. И. Маркова, В. Г. Харченко, *ХТС*, 647 (1994).
3. Ю. М. Щекотихин, Ю. А. Гетманенко, Т. Г. Николаева, А. П. Кривенько, *ХТС*, 1344 (2001).
4. К. Кантминене, Г. Микульскене, О. Хорми, З.-И. Бересневичюс, *ХТС*, 487 (2002).
5. F. H. Case, P. J. McMenamin, *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 161 (1968).
6. A. B. Ash, F. A. Daniher, B. E. Hackley, Jr., US Pat. 3501486; *Chem. Abstr.*, **72**, 121377 (1970).
7. Mitsui Petrochemical Industries, Ltd., Jpn. Pat. 8272965; *Chem. Abstr.*, **97**, 92154 (1982).
8. K. Yamauchi, F. Nishimura, K. Tamaoki, Jpn. Pat. 62240661; *Chem. Abstr.*, **108**, 167316 (1988).
9. H. Yanagisawa, Jpn. Pat. 09216868; *Chem. Abstr.*, **127**, 190653 (1997).
10. H. M. Reyes-Rivera, R. O. Hutchins, D. R. Dalton, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 665 (1995).
11. B. B. Snider, B. Shi, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1639 (2001).
12. D. Heyl, S. A. Harris, K. Folkers, Brit. Pat. 613824; *Chem. Abstr.*, **43**, 4702 (1949).
13. M. Pitman, P. W. Sadler, *J. Chem. Soc.*, 759 (1961).
14. T. Nakashima, *Yakugaku Zasshi*, **77**, 1298 (1957); *Chem. Abstr.*, **52**, 6345 (1958).
15. R. Cibulka, F. Hampl, H. Kotoučova, J. Mazač, F. Liška, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **65**, 227 (2000).
16. S. Ranganathan, B. B. Singh, P. V. Divekar, *Can. J. Chem.*, **47**, 165 (1969).
17. P. V. Divekar, G. Read, L. C. Vining, *Can. J. Chem.*, **45**, 1215 (1967).
18. H. Guenther, Ger. Pat. 3223913; *Chem. Abstr.*, **100**, 34419 (1983).
19. E. J. Poziomek, B. E. Hackley, Jr., G. M. Steinberg, *J. Org. Chem.*, **23**, 714 (1958).
20. B. J. Hackley, Jr., E. J. Poziomek, G. M. Steinberg, W. A. Mosher, *J. Org. Chem.*, **27**, 4220 (1962).
21. T. Mukaiyama, K. Saigo, H. Takei, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 190 (1971).
22. K. Okon, J. W. Grochowski, W. Waclawek, J. Zieba, *Biul. Wojskowej Akad. Tech.*, **12**, 25 (1963); *Chem. Abstr.*, **60**, 495 (1964).
23. S. E. Forman, US Pat. 3192223; *Chem. Abstr.*, **63**, 9921 (1965).
24. L. Clark, L. J. Roth, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 96 (1963).
25. F. A. McGinn, M. A. Dolliver, W. B. McDowell, Fr. Pat. 1377691; *Chem. Abstr.*, **62**, 14636 (1965).
26. M. Amin, C. E. Twine, J. A. Kepler, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **39**, 875 (1997).
27. J. J. Kaminski, K. W. Knutson, N. Bodor, *Tetrahedron*, **34**, 2857 (1978).
28. Л. Я. Лейтис, М. В. Шиманская, Р. А. Жук, С. А. Гиллер, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 336 (1976).
29. R. I. Ellin, D. Easterday, A. A. Kondritzer, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 404 (1962).
30. R. Cibulka, D. Dvorak, F. Hampl, F. Liška, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **62**, 1342 (1997).
31. W. S. Chilton, A. K. Butler, *J. Org. Chem.*, **32**, 1270 (1967).
32. F. A. Daniher, B. E. Hackley, Jr., A. B. Ash, *J. Org. Chem.*, **31**, 2709 (1966).
33. S. Ahmad, T. Akhtar, R. Iqbal, *Islamabad J. Sci.*, **4**, 39 (1977); *Chem. Abstr.*, **92**, 198226 (1980).
34. M. Nakai, F. Kimura, T. Komata, Jpn. Pat. 77139069; *Chem. Abstr.*, **88**, 89530 (1978).
35. R. Oesterlin, P. A. Pareene, US Pat. 4246420; *Chem. Abstr.*, **94**, 139633 (1981).
36. Л. И. Маркова, Т. Д. Казаринова, Л. М. Юдович, В. Г. Харченко, *ХТС*, 209 (1990).
37. W. Löwe, *Arch. Pharm.*, **311**, 414 (1978).
38. S. E. Forman, *J. Org. Chem.*, **29**, 3323 (1964).
39. S. E. Forman, US Pat. 3150135; *Chem. Abstr.*, **62**, 2765 (1965).
40. T. Kato, H. Hayashi, *Yakugaku Zasshi*, **83**, 352 (1963); *Chem. Abstr.*, **59**, 7473 (1963).
41. Z. Binenfeld, J. Vorkapic, *Farm. Glas.*, **25**, 257 (1969); *Chem. Abstr.*, **71**, 112763 (1969).
42. R. H. Poirier, B. W. Fromm, E. J. Poziomek, J. A. Stein, D. N. Kramer, US Pat. 3624095; *Chem. Abstr.*, **76**, 59461 (1972).
43. Y. Tagawa, H. Arakawa, Y. Goto, *Heterocycles*, **29**, 1741 (1989).
44. T. Kato, Y. Goto, T. Chiba, *Yakugaku Zasshi*, **87**, 689 (1967); *Chem. Abstr.*, **67**, 99968 (1967).
45. T. Kato, Y. Goto, *Yakugaku Zasshi*, **85**, 451 (1965); *Chem. Abstr.*, **63**, 5596 (1965).
46. T. Kato, Jpn. Pat. 22844('64); *Chem. Abstr.*, **62**, 10418 (1965).

47. M. Grifantini, S. Martelli, M. L. Stein, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 460 (1969).
48. H. Y. Kim, D. A. Lantrip, P. L. Fuchs, *Org. Lett.*, **3**, 2137 (2001).
49. E. Bullock, B. Gregory, A. W. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2260 (1962).
50. A. Avots, G. Glemite, I. Lazdins, L. Leitis, M. V. Shimanskaya, G. Enins, USSR Inv. Cert. 253065; *Chem. Abstr.*, **72**, 78894 (1970).
51. W. Glinska, K. Niewiadomski, *Acta. Pol. Pharm.*, **28**, 229 (1971); *Chem. Abstr.*, **76**, 25061 (1972).
52. И. А. Поплавская, Р. Г. Курмангалиева, С. Ф. Халилова, А. А. Еспенбетов, *Изв. АН КазССР, Сер. Хим.*, 53 (1985); *Chem. Abstr.*, **105**, 78802 (1986).
53. R. G. Kurmangalieva, S. F. Khalilova, I. A. Poplavskaya, *Deposited Doc., VINITI*, 4221 (1983); *Chem. Abstr.*, **102**, 45879 (1985).
54. В. В. Захарычев, М. Д. Голубцова, Л. В. Коваленко, *Изв. АН, Сер. хим.*, 499 (1999).
55. G. Cusmano, G. Macaluso, M. Gruttadauria, *Heterocycles*, **36**, 1577 (1993).
56. Л. А. Сафронова, Т. Д. Казаринова, А. Д. Шебалдова, В. Г. Харченко, *ХГС*, 1138 (1995).
57. R. Cibulka, F. Hampl, J. Šmidrkal, Jr., F. Liška, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 6849 (1999).
58. W. E. Hahn, Z. Cebulska, *Pol. J. Chem.*, **60**, 305 (1986).
59. J. Druey, K. Schenker, US Pat. 3004979; *Chem. Abstr.*, **56**, 3463 (1962).
60. R. E. Lyle, W. E. Krueger, V. E. Gunn, *J. Org. Chem.*, **48**, 3574 (1983).
61. G. Galliani, F. Barzaghi, C. Bonetti, E. Toja, Eur. Pat. 288394; *Chem. Abstr.*, **111**, 39191 (1989).
62. S. Bergmeier, D. A. Downs, W. H. Moos, D. W. Moreland, H. Tecele, US Pat. 4710508; *Chem. Abstr.*, **108**, 150321 (1988).
63. N. Bodor, E. Shek, T. Higuchi, *J. Med. Chem.*, **19**, 102 (1976).
64. F. Eloy, R. Lenaers, *Chem. Rev.*, **62**, 155 (1962).
65. E. Bernasek, *J. Org. Chem.*, **22**, 1263 (1957).
66. R. Delaby, P. Reynaud, T. Tupin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 714 (1957).
67. A. Spasov, E. Golovinskii, *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.*, **11**, 287 (1958); *Chem. Abstr.*, **53**, 18026 (1959).
68. Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd., Jpn. Pat. 8213542; *Chem. Abstr.*, **97**, 182215 (1982).
69. E. J. Poziomek, A. R. Melvin, US Pat. 3209008; *Chem. Abstr.*, **63**, 18041 (1965).
70. M. Majewski, B. Serafin, J. Faff, G. Borkowska, *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.*, **13**, 403 (1978).
71. В. Е. Кривенчук, Н. В. Кокшарева, Л. М. Сасинович, В. Е. Петрунькин, Ю. С. Каган, *Хим.-фарм. журн.*, **9**, № 11, 18 (1975).
72. M. Majewski, B. Serafin, T. Oklesinska, *Rocz. Chem.*, **51**, 975 (1977).
73. M. Kocevar, M. Perdih, A. Petric, S. Polanc, M. Sollner, B. Vercek, *Vestn. Slov. Kem. Drus.*, **37**, 373 (1990); *Chem. Abstr.*, **114**, 228687 (1991).
74. C. Huether, J. M. Cretsos, J. M. Shackelford, *J. Chem. Eng. Data*, **8**, 624 (1963).
75. M. Kocevar, S. Polanc, M. Sollner, M. Tisler, B. Vercek, *Synth. Commun.*, **18**, 1427 (1988).
76. E. Lustig, *J. Phys. Chem.*, **65**, 491 (1961).
77. E. J. Poziomek, D. N. Kramer, W. A. Mosher, H. O. Michel, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3916 (1961).
78. G. Heinisch, W. Holzer, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3109 (1990).
79. J. Schnekenburger, *Arch. Pharm.*, **302**, 494 (1969).
80. J. Schnekenburger, *Arch. Pharm.*, **302**, 815 (1969).
81. G. A. Pearse, Jr., M. Ericsson, *J. Chromatogr.*, **177**, 174 (1979).
82. G. A. Pearse, Jr, *Chem. Scr.*, **13**, 110 (1979); *Chem. Abstr.*, **91**, 192697 (1979).
83. E. G. Vassian, R. K. Murmann, *J. Org. Chem.*, **27**, 4309 (1962).
84. J. Budka, F. Hampl, F. Liska, P. Scrimin, P. Tecilla, U. Tonellato, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **104**, L201 (1996).
85. R. Cibulka, F. Hampl, T. Martinu, J. Mozač, S. Toteova, F. Liška, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **64**, 1159 (1999).
86. E. Uhlig, D. Schneider, *Z. Anorg. Allgem. Chem.*, **333**, 90 (1964).
87. A. A. El-Asmy, M. E. Khalifa, T. H. Rakha, M. M. Hassanian, A. M. Abdallah, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 41 (2000).
88. B. Sen, *Chem. Ind. (London)*, 562 (1958).
89. A. Alessandro, D. Biagi, L. Conti, *Vini Ital.*, **11**, 49 (1969); *Chem. Abstr.*, **71**, 11718 (1969).

90. P. W. Beaupre, W. J. Holland, *Microchim. Acta*, **2**, 1 (1984); *Chem. Abstr.*, **101**, 199010 (1984).
91. K. Barry Sharpless, H. P. Jensen, *Inorg. Chem.*, **13**, 2617 (1974).
92. T. L. Meek, G. E. Cheney, *Can. J. Chem.*, **43**, 64 (1965).
93. H. A. Suter, P. W. West, *Anal. Chim. Acta*, **13**, 501 (1955).
94. A. Doadrio, C. B. Marone, *An. Real. Soc. Espan. Fis. Quim., Ser. B*, **63**, 557 (1967); *Chem. Abstr.*, **68**, 9046 (1968).
95. N. Kumar, G. S. Manku, A. N. Bhat, B. D. Jain, *Talanta*, **17**, 873 (1970).
96. R. J. Thompson, R. H. Gore, F. Trussell, *Anal. Chim. Acta*, **31**, 590 (1964).
97. П. Радхакришна Мурти, В. Рамачандра Рао, *XTC*, 729 (1966).
98. I. Pattison, K. Wade, *J. Chem. Soc. (A)*, 2618 (1968).
99. M. Orama, H. Saarinen, *Acta Chem. Scand.*, **50**, 1087 (1996).
100. V. Stuzka, J. Kvapil, M. Kuraš, *Z. Anal. Chem.*, **179**, 401 (1961).
101. J. L. del Barrio, E. L. Abad, S. Vicente-Perez, *An. Quim., Ser. B*, **82**, 66 (1986); *Chem. Abstr.*, **105**, 145243 (1986).
102. G. A. Pearce, P. R. Raithby, J. Lewis, *Polyhedron*, **8**, 301 (1989).
103. E. Lorenzo, J. Losada, S. Vicente-Perez, *Afinidad*, **44**, 497 (1987).
104. K. K. Tripathi, D. Banerjea, *Z. Anal. Chem.*, **168**, 326 (1959).
105. R. B. Moodie, B. J. Gregory, K. Schofield, *J. Chem. Soc. (B)*, 1687 (1970).
106. J. Suh, M. P. Suh, J. D. Lee, *Inorg. Chem.*, **24**, 3088 (1985).
107. J. Suh, K. I. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **6**, 230 (1985); *Chem. Abstr.*, **104**, 108735 (1986).
108. J. Suh, B. N. Kwon, W. Y. Lee, S. H. Chang, *Inorg. Chem.*, **26**, 805 (1987).
109. F. Mancin, P. Tecilla, U. Tonellato, *Eur. J. Org. Chem.*, 1045 (2000).
110. C. B. Aakeroy, A. M. Beatty, D. S. Leinen, *CrystEngComm* [on-line computer file], 2000, Article No. 27. Avail. URL: <http://www.rsc.org/ej/ce/2000/b006043/b006043g.pdf>; *Chem. Abstr.*, **134**, 252244 (2001).
111. C. B. Aakeroy, A. M. Beatty, D. S. Leinen, *Cryst. Growth Des.*, **1**, 47 (2001); *Chem. Abstr.*, **134**, 29284 (2001).
112. M. Mazik, D. Bläser, R. Boese, *Chem. Eur. J.*, **6**, 2865 (2000).
113. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 109 (1956).
114. A. Green, *J. Chem. Soc.*, 2566 (1956).
115. G. Leandri, D. Spinelli, *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna*, **19**, 23 (1961); *Chem. Abstr.*, **55**, 18295 (1961).
116. J. Bielavsky, J. Vachek, F. Ornst, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **37**, 1044 (1972).
117. V. Hankonyi, Z. Binenfeld, V. Karas-Gaspares, *Croat. Chem. Acta*, **44**, 329 (1972).
118. J. Szuszkiewicz, S. Zommer-Urbanska, *Rocz. Chem.*, **51**, 1307 (1977).
119. R. Mathis, H. Goncalves, L. Lopez, F. Mathis, *Compt. Rend. Acad. Sci., Ser. B*, **276**, 897 (1973).
120. S. Vicente-Perez, E. L. Del Barrio, J. L. Abad, *An. Quim., Ser. B*, **81**, 75 (1985); *Chem. Abstr.*, **103**, 188596 (1985).
121. S. F. Mason, *J. Chem. Soc.*, 22 (1960).
122. D. Prevorsek, M. G. Ribaud, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, **247**, 1333 (1958).
123. G. A. Pearce, Jr., *Acta Chem. Scand.*, **B33**, 742 (1979).
124. L. Larsson, G. Wallerberg, *Acta Chem. Scand.*, **B16**, 788 (1962).
125. G. Hvistendahl, K. Undheim, J. H. Blanch, *Chem. Scr.*, **7**, 21 (1975); *Chem. Abstr.*, **82**, 138728 (1975).
126. V. I. Zaretskii, A. Ben-Bassat, D. Lavie, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 837 (1975).
127. G. A. Pearce, S. Jacobsson, *Org. Mass Spectrom.*, **15**, 331 (1980).
128. J. Tirouflet, E. Laviron, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, **246**, 274 (1958).
129. N. G. Lordi, E. M. Cohen, *Anal. Chim. Acta*, **25**, 281 (1961).
130. A. E. Lorenzo, J. L. del Barrio, S. Vicente-Perez, *An. Quim., Ser. B*, **83**, 233 (1987); *Chem. Abstr.*, **108**, 87053 (1988).
131. R. Cibulka, I. Cisarova, J. Ondraček, F. Liška, J. Ludvig, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **66**, 170 (2001).
132. P. Cecchi, *Ricerca Sci.*, **28**, 2526 (1958); *Chem. Abstr.*, **53**, 14650 (1959).
133. J. S. Kwiatkowski, W. Herzog, B. Szczodrowska, *J. Mol. Struct.*, **26**, 333 (1975).
134. E. J. Poziomek, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 333 (1965).
135. V. E. Caprio, M. W. Jones, M. A. Brimble, *Molecules*, [on-line computer file] **6**, m202

- (2001). Avail. URL: <http://www.mdpi.org/molbank/m0202.htm>; *Chem. Abstr.*, **136**, 118360 (2002).
136. CIBA Ltd., Brit. Pat. 842968; *Chem. Abstr.*, **55**, 8434 (1961).
137. R. T. Major, K. W. Ohly, *J. Med. Pharm. Chem.*, **4**, 51 (1961).
138. K. Kawashima, Jpn. Pat. 09235240; *Chem. Abstr.*, **127**, 248019 (1997).
139. E. L. Schumann, US Pat. 3167563; *Chem. Abstr.*, **62**, 10418 (1965).
140. F. Dorn, Eur. Pat. 49854; *Chem. Abstr.*, **97**, 163017 (1982).
141. T. Hirose, N. Kimura, PCT Int. Appl. WO Pat. 9843949; *Chem. Abstr.*, **129**, 275705 (1998).
142. P. L. Ferrarini, C. Mori, S. Belfiore, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1185 (1996).
143. A. Da Settimo, G. Biagi, G. Primofiore, P. L. Ferrarini, O. Livi, *Farmaco, Ed. Sci.*, **33**, 770 (1978).
144. G. L. Karup, H. F. Preikschat, S. B. Pedersen, PCT Int. Appl. WO Pat. 9925688; *Chem. Abstr.*, **131**, 5189 (1999).
145. Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd. Jpn. Pat. 8183495; *Chem. Abstr.*, **95**, 132689 (1981).
146. J. Druey, K. Eichenberger, P. Schmidt, A. Rossi, Swiss Pat. 373753; *Chem. Abstr.*, **61**, 5615 (1964).
147. S. Tanaka, Y. Funaki, S. Hashimoto, H. Matsumoto, Jpn. Pat. 78116378; *Chem. Abstr.*, **90**, 103840 (1979).
148. E. J. E. Freyne, A. H. M. Raeymaekers, V. Sipido, M. G. Venet, Eur. Pat. 221601; *Chem. Abstr.*, **107**, 115497 (1987).
149. E. J. Poziomek, R. H. Poirier, B. W. Fromm, D. N. Kramer, J. A. Stockinger, M. D. Pankau, *J. Org. Chem.*, **29**, 217 (1964).
150. T. Goshima, Y. Kitagawa, S. Kaji, H. Hayakawa, A. Watanabe, Jpn. Pat. 0499767; *Chem. Abstr.*, **117**, 131079 (1992).
151. T. Naito, H. Kobayashi, H. Ogura, K. Zama, Jpn. Pat. 0491077; *Chem. Abstr.*, **117**, 150899 (1992).
152. P. L. Ferrarini, C. Mori, M. Badawneh, V. Calderone, R. Greco, C. Manera, A. Martinelli, P. Nieri, G. Saccomanni, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 815 (2000).
153. P. L. Ferrarini, C. Mori, M. Badawneh, C. Manera, G. Saccomanni, V. Calderone, R. Scatizzi, P. L. Barili, *Eur. J. Med. Chem.*, **32**, 955 (1997).
154. K. Rubina, Yu. Goldberg, A. Gaukhman, M. Shymanska, *Synth. Commun.*, **19**, 3129 (1989).
155. К. Рубина, Ю. Попелис, Ю. Гольдберг, М. Шиманская, *ХТС*, 1641 (1992).
156. A. Goh, S. Imada, K. Jikihara, K. Endo, Y. Yamamoto, Y. Usui, Eur. Pat. 299382; *Chem. Abstr.*, **110**, 212627 (1989).
157. C. L. Cornell, D. E. Green, PCT Int. Appl. WO Pat. 9707099; *Chem. Abstr.*, **126**, 238216 (1997).
158. E. Abele, R. Abele, K. Rubina, J. Popelis, I. Sleiksa, E. Lukevics, *Synth. Commun.*, **28**, 2621 (1998).
159. E. Ābele, R. Ābele, P. Arsenyan, I. Shestakova, I. Kanepes, I. Antonenko, J. Popelis, E. Lukevics, *Bioinorg. Chem. Appl.*, in press.
160. К. Рубина, А. Гаухман, Э. Лукевиц, *ЖОрХ*, **34**, 1418 (1998).
161. E. Abele, R. Abele, J. Popelis, E. Lukevics, *Org. Prep. Proced. Int.*, **32**, 153 (2000).
162. R. E. Banks, W. Jondi, A. E. Tipping, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1268 (1989).
163. L. A. Raquette, US Pat. 3218329; *Chem. Abstr.*, **64**, 3494 (1966).
164. M. Mascal, N. M. Hext, R. Warmuth, J. R. Arnall-Culliford, M. H. Moore, J. P. Turkenburg, *J. Org. Chem.*, **64**, 8479 (1999).
165. K. Fujimoto, K. Shibue, T. Takebayashi, Jpn. Pat. 10291971; *Chem. Abstr.*, **130**, 3773 (1999).
166. S. M. Bromidge, F. Brown, F. Cassidy, M. S. G. Clark, E. J. Collings, S. Dabbs, R. E. Faulkner, J. M. Loudon, B. S. Orlek, G. J. Riley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 557 (1994).
167. W. H. Guendel, *Z. Naturforsch.*, **36B**, 1031 (1981).
168. J. Schnekenburger, D. Heber, *Tetrahedron*, **30**, 4055 (1974).
169. J. Schnekenburger, D. Heber, *Arch. Pharm.*, **308**, 225 (1975).
170. M. J. Wanner, G.-J. Koomen, *J. Org. Chem.*, **61**, 5581 (1996).
171. E. Abele, K. Rubina, E. Lukevics, *Latv. J. Chem.*, N 1, 77 (2000).
172. Farbenfabriken Bayer A.-G., Brit. Pat. 945068; *Chem. Abstr.*, **60**, 12051 (1964).
173. J. Kaufmann, F. Kober, *J. Organomet. Chem.*, **71**, 49 (1974).
174. X. Zhou, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **5**, 683 (1984); *Chem. Abstr.*, **102**, 6144 (1985).

175. T. Miyasaka, S. Noguchi, *Chem. Lett.*, 701 (1985).
176. S. Ginsburg, I. B. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 481 (1957);
177. T. Goto, S. Sakawa, Eur. Pat. 136640; *Chem. Abstr.*, **103**, 22474 (1985).
178. C. Fest, W. Brandes, G. Haenssler, P. Reinecke, Ger. Pat. 3608383; *Chem. Abstr.*, **107**, 217494 (1987).
179. F. Iwasaki, M. Mitsuharu, Jpn. Pat. 08157438; *Chem. Abstr.*, **125**, 167402 (1996).
180. A. Raoult, M. Vilkas, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3315 (1968).
181. P. Ya. Romanovskii, A. Krikis, G. Cipens, USSR Inv. Cert. 487884; *Chem. Abstr.*, **84**, 17161 (1976).
182. П. Я. Романовский, Т. Плущинский, Г. Купришевский, *ХГС*, 1336 (1977).
183. T. Plucinski, G. Kupryszewski, *Pol. J. Chem.*, **55**, 573 (1981).
184. T. Katagi, H. Kataoka, K. Takahashi, T. Fujioka, M. Kunimoto, Y. Yamaguchi, M. Fujiwara, T. Inoi, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2419 (1992).
185. E. Abele, E. Lukevics, *Org. Prep. Proced. Int.*, **32**, 235 (2000).
186. Э. Абеле, Р. Рубина, К. Рубина, Ю. Попелис, А. Гаухман, Э. Лукевиц, *ХГС*, 1325 (1998).
187. E. Abele, K. Rubina, R. Abele, A. Gaukhman, E. Lukevics, *J. Chem. Res. (S)*, 618 (1998).
188. W. Zhao, *Huaxue Shiji*, **19**, 273 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 330917 (1997).
189. Mitsui Petrochemical Industries, Jpn. Pat. 8272966; *Chem. Abstr.*, **97**, 92153 (1982).
190. Mitsui Petrochemical Industries, Jpn. Pat. 8272964; *Chem. Abstr.*, **97**, 92152 (1982).
191. S. Biniecki, Z. Kabzinska, *Acta Pol. Pharm.*, **26**, 277 (1969); *Chem. Abstr.*, **72**, 66760 (1970).
192. J. Schnekenburger, D. Heber, *Arch. Pharm.*, **308**, 594 (1975).
193. G. Rosini, G. Vaccolini, S. Sacchi, *J. Org. Chem.*, **38**, 1060 (1973).
194. E. Ābele, R. Ābele, E. Lukevics, *Latv. J. Chem.*, N 3, 63 (1999).
195. G. M. Keseru, G. T. Balogh, T. Karancsi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 1775 (2000).
196. J. Schnekenburger, D. Heber, *Arch. Pharm.*, **308**, 33 (1975).
197. W. Korytnyk, S. C. Srivastava, *J. Med. Chem.*, **16**, 638 (1973).
198. М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, В. С. Усовская, *ЖОХ*, **25**, 2453 (1955).
199. М. В. Балякина, Н. Л. Яковлева, В. И. Гунар, *Хим.-фарм. журн.*, **14**, № 6, 79 (1980).
200. P. Bourbon, J. Pœy, F. Rioufol, *Ann. Pharm. Fr.*, **21**, 117 (1963); *Chem. Abstr.*, **59**, 5830 (1963).
201. Э. К. Орлова, В. М. Булаев, А. И. Елькин, Л. М. Мещерякова, В. А. Загоревский, *Хим.-фарм. журн.*, **13**, № 1, 47 (1979).
202. J. Volke, R. Kubiček, F. Šantavy, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **25**, 871 (1960).
203. R. Cibulka, F. Liška, J. Ludvik, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **65**, 1630 (2000).
204. E. Testa, F. Fava, *Chimia*, **11**, 310 (1957).
205. S. Negi, M. Matsukura, M. Mizuno, K. Miyake, N. Minami, *Synthesis*, 991 (1996).
206. E. Niemers, R. Hiltmann, *Synthesis*, 593 (1976).
207. M. Akazome, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Mol. Catal.*, **80**, 383 (1993).
208. L. N. Koikov, N. V. Alexeeva, E. A. Lisitza, E. S. Krichevsky, N. B. Grigoryev, A. V. Danilov, I. S. Severina, N. V. Pyatakova, V. G. Granik, *Mendeleev Commun.*, 165 (1998).
209. R. Oesterlin, Ger. Pat. 3038778; *Chem. Abstr.*, **95**, 132681 (1981).
210. R. I. Ellin, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6588 (1958).
211. H. Weber, *Arch. Pharm.*, **309**, 769 (1976).
212. J. Schnekenburger, *Arch. Pharm.*, **303**, 116 (1970).
213. J. L. La Mattina, R. T. Suleske, *Org. Synth.*, **64**, 19 (1986).
214. W. Löwe, *Arch. Pharm.*, **311**, 848 (1978).
215. E. Ābele, E. Lukevics, *Heterocycles*, **53**, 2285 (2000).
216. В. А. Трофимов, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **51**, 177 (1990).
217. В. А. Трофимов, А. И. Михалева, *Heterocycles*, **37**, 1193 (1994).
218. Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, *ЖОрХ*, **32**, 1127 (1996).
219. А. Трофимов, *Vinylpyrroles. Chem. Heterocycl. Compd.*, Wiley, New York, 1992, **48**, 131.
220. А. В. Афонин, И. А. Ушаков, О. В. Петрова, Л. Н. Собенина, А. И. Михалева, В. К. Воронов, Б. А. Трофимов, *ЖОрХ*, **36**, 1074 (2000).
221. О. В. Петрова, А. И. Михалева, Л. Н. Собенина, Е. Ю. Schmidt, Е. И. Kositsyna, *Mendeleev Comm.*, 162 (1997).
222. R. Acheson, G. Paglietti, G. A. Pinna, *Studi Sassar., Ser. 2*, **60**, 333 (1982); *Chem. Abstr.*, **101**, 23793 (1984).

223. T. Kakizawa, K. Sakai, Y. Naoi, M. Onaya, Jpn. Pat. 7629484; *Chem. Abstr.*, **85**, 94232 (1976).
224. W.-H. Gundel, *Z. Naturforsch.*, **35B**, 896 (1980).
225. R. N. Fitzgerald, D. K. Jung, J. F. Eaddy, PCT Int. Appl. WO Pat. 0183479; *Chem. Abstr.*, **135**, 357918 (2001).
226. Y. Tamura, J.-H. Kim, Y. Miki, H. Hayashi, M. Ikeda, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 481 (1975).
227. H. Takasugi, K. Ito, S. Nishino, A. Tanaka, T. Takaya, Eur. Pat. 257897; *Chem. Abstr.*, **110**, 8207 (1989).
228. J. E. Thompson, R. M. Cubbon, R. T. Cummings, L. S. Wicker, R. Frankshun, B. R. Cunningham, P. M. Cameron, P. T. Meinke, N. Liverton, Y. Weng, J. A. DeMartino, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1219 (2002).
229. M. A. Voinov, L. V. Voladarsky, *Russ. Chem. Bull.*, **46**, 126 (1997).
230. H. Moehrl, D. Ottersbach, A. Steigel, *Pharmazie*, **47**, 403 (1992).
231. В. А. Артемов, А. М. Шестопалов, В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **31**, 595 (1995).
232. V. P. Artyomov, A. M. Shestopalov, V. P. Litvinov, *Synthesis*, 927 (1996).
233. И. Н. Азербайев, И. А. Поплавская, Р. Г. Курмангалиева, С. Ф. Халилова, *ХТС*, 1525 (1978).
234. J. Mayrargue, S. Labidalle, J. Randriatsoa, H. Moskowit, M. MIOCQUE, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1765 (1984).
235. J. D. Davenport, US Pat. 4283403; *Chem. Abstr.*, **95**, 203926 (1981).
236. Y.-Y. Ku, T. Grieme, P. Sharma, Y.-M. Pu, P. Raje, H. Morton, S. King, *Org. Lett.*, **3**, 4185 (2001).
237. Э. Лукевиц, П. Арсенян, *ХТС*, 1155 (1998).
238. E. Lukevics, P. Arsenyan, M. Veveris, *Metal Based Drugs*, **5**, 251 (1998).
239. K. Samula, *Rocz. Chem.*, **45**, 2063 (1971).
240. M. Suarez, Y. Verdecia, E. Ochoa, E. Salfran, L. Moran, N. Martin, R. Martinez, M. Quinteiro, C. Seoane, J. L. Soto, H. Novoa, N. Blaton, O. M. Peeters, C. De Ranter, *Eur. J. Org. Chem.*, 2079 (2000).
241. CIBA Ltd., France Pat. 4041; *Chem. Abstr.*, **69**, 59223 (1968).
242. P. Schmidt, K. Eichenberger, M. Wilhelm, US Pat. 3277105; *Chem. Abstr.*, **69**, 59224 (1968).
243. N. Ito, S. Saijo, Jpn. Pat. 7595273; *Chem. Abstr.*, **84**, 105568 (1976).
244. F. J. Villani, J. Hannon, E. A. Wefel, T. A. Mann, J. B. Morton, *J. Org. Chem.*, **40**, 1734 (1975).
245. S. Tanaka, K. Wachi, A. Terada, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2083 (1980).
246. J. E. Baldwin, S. P. Romeril, V. Lee, T. D. W. Claridge, *Org. Lett.*, **3**, 1145 (2001).
247. R. Grigg, F. Heaney, J. Markandu, S. Surendrakumar, M. Thornton-Pett, W. J. Warnock, *Tetrahedron*, **47**, 4007 (1991).
248. M. Gotoh, B. Sun, K. Hirayama, M. Noguchi, *Tetrahedron*, **52**, 887 (1996).
249. H. M. Reyes-Rivera, R. O. Hutchins, D. R. Dalton, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 665 (1995).
250. Laboratoires Toraude, Neth. Pat. 6611571; *Chem. Abstr.*, **67**, 64402 (1967).
251. M. Nakanishi, K. Arimura, H. Ao, Jpn. Pat. 7361478; *Chem. Abstr.*, **80**, 37121 (1973).
252. V. L. Narayanan, H. H. Gadebusch, R. D. Haugwitz, US Pat. 4022901; *Chem. Abstr.*, **87**, 39496 (1977).
253. L. F. de Costa Leite, R. M. Srivastava, A. P. Cavalcanti, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **98**, 203 (1989).
254. S. Borg, K. Luthman, F. Nyberg, L. Terenius, U. Hacksell, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 801 (1993).
255. B. A. Moloney, P. D. Riordan, R. G. Hunt, PCT Int. Appl. WO Pat. 9730047; *Chem. Abstr.*, **127**, 248115 (1997).
256. V. J. Bauer, W. J. Fanshawe, S. R. Safir, US Pat. 3551437; *Chem. Abstr.*, **75**, 5911 (1971).
257. S. Yurugi, A. Miyake, T. Fushimi, E. Imamiya, H. Matsumura, Y. Imai, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1641 (1973).
258. M. Kocevar, S. Polanc, M. Sollner, B. Vercek, *J. Serb. Chem. Soc.*, **53**, 75 (1988); *Chem. Abstr.*, **111**, 232682 (1989).
259. V. E. Marquez, M. T. DiParsia, J. A. Kelley, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 1427 (1977).
260. J. Lessel, *Arch. Pharm.*, **326**, 383 (1993).
261. E. J. Poziomek, A. R. Melvin, *J. Org. Chem.*, **26**, 3769 (1961).
262. Y. Tagawa, N. Honjo, Y. Goto, T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4984 (1986).

263. J. Plenkiewicz, E. Osuchowska, *Pol. J. Chem.*, **52**, 1597 (1978).
264. C. K. Bradsher, T. W. G. Solomons, F. R. Vaughan, *J. Org. Chem.*, **25**, 757 (1960).
265. J. Wagner, J. Bendig, D. Kreysig, *Z. Chem.*, **23**, 407 (1983).
266. R. W. L. Kimber, J. C. Parham, *J. Org. Chem.*, **28**, 3205 (1963).
267. T. M. Bargar, J. K. Dulworth, M. C. Graham, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 261 (1984).
268. K. Goerlitzer, P. M. Dobberkau, P. G. Jones, *Pharmazie*, **51**, 392 (1996).
269. C. K. Bradsher, S. A. Telang, *J. Org. Chem.*, **31**, 941 (1966).
270. B. Verček, I. Leban, B. Stanovnik, M. Tišler, *Heterocycles*, **9**, 1327 (1978).
271. M. Kočevar, B. Mlakar, M. Perdih, A. Petrič, S. Polanc, B. Verček, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2195 (1992).
272. B. Mlakar, B. Štefane, M. Kočevar, S. Polanc, *Heterocycles*, **48**, 961 (1998).
273. B. Mlakar, B. Štefane, M. Kočevar, S. Polanc, *Tetrahedron*, **54**, 4387 (1998).
274. T. Yamauchi, F. Nishimura, K. Nakao, K. Tamaki, Y. Enomoto, *Chem. Express*, **5**, 737 (1990).
275. L. Bauer, R. E. Hewitson, *J. Org. Chem.*, **27**, 3982 (1962).
276. E. H. Huntress, H. C. Walter, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3702 (1948).
277. Y. Yamamoto, Y. Ogawa, *Heterocycles*, **42**, 35 (1996).
278. T. Kato, Y. Goto, T. Chiba, *Yakugaku Zasshi*, **86**, 1022 (1966); *Chem. Abstr.*, **66**, 85680 (1967).
279. A. Jossang-Yanagida, C. Gansser, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 249 (1978).
280. G. Hangay, M. Barabas, I. Udvardy Nagy, E. Marvanyos, L. Uerogdi, L. Vereczkey, L. Jaszlits, K. Biro, A. Jednakovits, E. Radvanyi Hegedues, Hung. Pat. 71410; *Chem. Abstr.*, **124**, 307601 (1996).
281. M. Barabas, I. Udvardy Nagy, E. Marvanyos, L. Uerogdi, L. Vereczkey, L. Jaszlits, K. Biro, A. Jednakovits, E. Radvanyi, Hung. Pat. 71409; *Chem. Abstr.*, **127**, 34128 (1997).
282. I. L. Megson, *Drugs Fut.*, **25**, 701 (2000).
283. G. Heinisch, T. Langer, P. Lukavsky, D. Marschhofer, D. Purin, *Sci. Pharm.*, **66**, 9 (1998).
284. U. Niewoehner, U. E. Mueller, E. Perzborn, E. Bischoff, H. G. Dellweg, Eur. Pat. 471259; *Chem. Abstr.*, **116**, 214360 (1992).
285. E. J. Freyne, A. H. M. Raeymaekers, M. G. Venet, V. K. Sipido, F. De Clerck, *Drugs Fut.*, **15**, 463 (1990).
286. M. Sato, N. Miyata, T. Ishii, Y. Kobayashi, H. Amada, PCT Int. Appl. WO Pat. 0196309; *Chem. Abstr.*, **136**, 37524 (2002).
287. T. W. Hart, Eur. Pat. 404671; *Chem. Abstr.*, **115**, 92075 (1991).
288. Gy. Rutkai, E. Koltai, L. Urogdy, *Izoptech., Diagn.*, **37**, 211 (1994); *Chem. Abstr.*, **123**, 339638 (1995).
289. M. D. Gruett, G. Y. Leshner, US Pat. 4305948; *Chem. Abstr.*, **96**, 122642 (1982).
290. W. D. Jones, Jr., R. A. Schnettler, R. C. Dage, Eur. Pat. 140375; *Chem. Abstr.*, **103**, 196004 (1985).
291. P. Literati Nagy, B. Balazs, M. Boross, J. Szilbereky, G. Zsila, L. Abraham, G. Blasko, B. Gachalyi, A. Almasi, G. Nemeth, PCT Int. Appl. WO Pat. 9004584; *Chem. Abstr.*, **113**, 211848 (1990).
292. L. Urogdy, M. Barabas, E. Marvanyos, M. Torok, Z. Csakai, PCT Int. Appl. WO Pat. 9843948; *Chem. Abstr.*, **129**, 316145 (1998).
293. M. Nakanishi, Y. Tsuda, Jpn. Pat. 7310075; *Chem. Abstr.*, **78**, 111133 (1973).
294. K. Takacs, P. L. Nagy, I. Kiss, A. Simay, M. Szentivanyi, S. Virag, K. Farago, Ger. Pat. 2738589; *Chem. Abstr.*, **89**, 6123 (1978).
295. H. Yanagisawa, M. Takamura, T. Fujita, T. Fujiwara, Jpn. Pat. 11193272; *Chem. Abstr.*, **131**, 87823 (1999).
296. H. Yanagisawa, T. Fujita, K. Fujimoto, T. Yoshioka, K. Wada, M. Oguchi, T. Fujiwara, H. Horikoshi, Eur. Pat. 708098; *Chem. Abstr.*, **125**, 58495 (1996).
297. M. Fujita, T. Seki, H. Inada, T. Sano, PCT Int. Appl. WO Pat. 9858930; *Chem. Abstr.*, **130**, 66518 (1999).
298. M. Fujita, T. Seki, H. Inada, K. Shimizu, A. Takahama, T. Sano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 341 and 771 (2002).
299. M. Fujita, T. Seki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1383 (2002).
300. C. Malen, B. Danree, X. Pascaud, Ger. Pat. 2217180; *Chem. Abstr.*, **78**, 16052 (1973).
301. D. C. Cook, T. W. Hart, I. M. McLay, M. N. Palfreyman, R. J. A. Walsh, Eur. Pat. 321274; *Chem. Abstr.*, **112**, 7390 (1990).

302. P. Bellevergue, G. Lassalle, P. H. Williams, J. C. Muller, Fr. Pat. 2735470; *Chem. Abstr.*, **126**, 212044 (1997).
303. C. Almansa, J. Bartroli, C. Gonzalez, C. Torres, E. Carceller, Esp. Pat. 2041211; *Chem. Abstr.*, **120**, 323271 (1994).
304. M. Shiraishi, T. Watanabe, Eur. Pat. Appl. 623597; *Chem. Abstr.*, **123**, 143639 (1995).
305. H. Yanagisawa, M. Takamura, T. Fujita, T. Fujiwara, PCT Int. Appl. WO Pat. 9737970; *Chem. Abstr.*, **127**, 307307 (1997).
306. E. L. Schumann, US Pat. 3329677; *Chem. Abstr.*, **68**, 87193 (1968).
307. C. Van der Stelt, P. S. Hofman, A. B. H. Funcke, *Arzneim.-Forsch.*, **21**, 1415 (1971).
308. W. Mathes, J. P. Da Vanzo, Fr. Pat. M2092; *Chem. Abstr.*, **60**, 9252 (1964).
309. E. L. Schumann, US Pat. 3205234; *Chem. Abstr.*, **63**, 14826 (1965).
310. Y. Pei, H. Teckle, US Pat. 5208343; *Chem. Abstr.*, **119**, 160124 (1993).
311. P. D. Suzdak, K. Frederiksen, K. E. Andersen, P. O. Soerensen, L. J. S. Knutsen, E. B. Nielsen, *Eur. J. Pharmacol.*, **224**, 189 (1992).
312. E. Toja, C. Bonetti, A. Butti, P. Hunt, M. Fortin, F. Barzaghi, M. L. Formento, A. Maggioni, A. Nencioni, G. Galliani, *Eur. J. Med. Chem.*, **26**, 853 (1991).
313. E. Toja, C. Bonetti, A. Butti, P. Hunt, M. Fortin, F. Barzaghi, M. L. Formento, A. Maggioni, A. Nencioni, G. Galliani, *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 519 (1992).
314. S. M. Bromidge, B. S. Orlek, S. Dabbs, PCT Int. Appl. WO Pat. 9204323; *Chem. Abstr.*, **117**, 69735 (1992).
315. M. H. Jung, J.-G. Park, J.-S. Oh, H.-G. Cheon, *Korean J. Med. Chem.*, **8**, 38 (1998); *Chem. Abstr.*, **129**, 216488 (1998).
316. S. M. Bromidge, B. S. Orlek, S. Dabbs, PCT Int. Appl. WO Pat. 9206959; *Chem. Abstr.*, **117**, 90154 (1992).
317. M. H. Botero Cid, U. Holzgrabe, E. Kostenis, K. Mohr, C. Trankle, *J. Med. Chem.*, **37**, 1439 (1994).
318. R. Rips, H. Gozlan, Ger. Pat. 2411194; *Chem. Abstr.*, **82**, 57573 (1975).
319. S. Bergmeier, D. A. Downs, W. H. Moos, D. W. Moreland, H. Teclé, Eur. Pat. 271798; *Chem. Abstr.*, **110**, 57518 (1989).
320. I. Matsumoto, F. Sasaki, Jpn. Pat. 7237950; *Chem. Abstr.*, **77**, 164501 (1972).
321. F. M. Pallos, J. R. DeBaun, US Pat. 3978219; *Chem. Abstr.*, **85**, 137586 (1976).
322. J. C. Head, G. J. Warrelow, R. P. Alexander, PCT Int. Appl. WO Pat. 9600215; *Chem. Abstr.*, **124**, 260856 (1996), *Chem. Abstr.*, **132**, 194296 (2000).
323. J. N. Astoin, F. Lepage, J. P. M. J. Fromantin, Eur. Pat. 82058; *Chem. Abstr.*, **99**, 139782 (1983).
324. S. L. Lee, B. B. Williams, M. M. Kochhar, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1354 (1967).
325. G. Galliani, F. Barzaghi, A. Butti, C. Bonetti, E. Toja, Eur. Pat. 239445; *Chem. Abstr.*, **108**, 204502 (1988).
326. E. Toja, C. Bonetti, F. Barzaghi, G. Galliani, Eur. Pat. 308284; *Chem. Abstr.*, **111**, 57549 (1989).
327. Warner-Lambert Co. Jpn. Pat. 63258457; *Chem. Abstr.*, **112**, 98387 (1990).
328. E. Toja, C. Bonetti, F. Barzaghi, G. Galliani, Eur. Pat. 452170; *Chem. Abstr.*, **116**, 41311 (1992).
329. G. Bejeuhr, U. Holzgrabe, K. Mohr, U. Suerig, A. Von Petersenn, *Pharm. Pharmacol. Lett.*, **2**, 100 (1992); *Chem. Abstr.*, **118**, 32529 (1993).
330. T. Nassif-Makki, C. Trankle, D. Zlotos, G. Bejeuhr, A. Cambareri, C. Pfletschinger, E. Kostenis, K. Mohr, U. Holzgrabe, *J. Med. Chem.*, **42**, 849 (1999).
331. P. H. L. Wei, S. C. Bell, US Pat. 4443606; *Chem. Abstr.*, **101**, 23468 (1984).
332. A. Palani, S. Shapiro, J. W. Clader, W. J. Greenlee, K. Cox, J. Strizki, M. Endres, B. M. Baroudy, *J. Med. Chem.*, **44**, 3339 (2001).
333. R. Kirsch, M. Roesner, R. Bender, C. Meichsner, Ger. Pat. 4344452; *Chem. Abstr.*, **123**, 313931 (1995).
334. G. Steensholt, O. G. Clausen, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, **56**, 327 (1962); *Chem. Abstr.*, **63**, 15387 (1965).
335. S. Ueno, E. Shimogo, T. Kawasaki, D. Immaru, Y. Osaka, Jpn. Pat. 7135065; *Chem. Abstr.*, **76**, 3698 (1972).
336. A. Murabayashi, A. Takase, H. Takenaka, M. Masuko, PCT Int. Appl. WO Pat. 9532182; *Chem. Abstr.*, **124**, 202032 (1996).

337. G. Leandri, L. Maioli, L. Ruzzier, *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna*, **15**, N 3, 57 (1957); *Chem. Abstr.*, **52**, 7291 (1958).
338. E. Golowinsky, K. I. Markov, *Z. Naturforsch.*, **13B**, 725 (1958).
339. J. H. Kwak, Y. N. Jeong, J. I. Oh, Eur. Pat. 688772; *Chem. Abstr.*, **124**, 289515 (1996).
340. C. Y. Hong, Y. K. Kim, J. H. Chang, S. H. Kim, H. Choi, D. H. Nam, Y. Z. Kim, J. H. Kwak, *J. Med. Chem.*, **40**, 3584 (1997).
341. C. Y. Hong, Y. K. Kim, S. H. Kim, J. H. Chang, H. Choi, D. H. Nam, A. R. Kim, J. H. Lee, K. S. Park, US Pat. 5776944; *Chem. Abstr.*, **129**, 122580 (1998).
342. S. J. Yoon, Y. H. Chung, C. W. Lee, J. S. Lee, N. D. Kim, Y. H. Jin, W. J. Song, I. H. Kim, W. Y. Yang, D. R. Choi, J. H. Shin, PCT Int. Appl. WO Pat. 0071541; *Chem. Abstr.*, **134**, 17486 (2001).
343. L. M. Ednie, M. R. Jacobs, P. C. Appelbaum, *J. Antimicrob. Chemother.*, **45**, 525 (2000).
344. F. Trecourt, B. Gervais, O. Mongin, C. Le Gal, F. Mongin, G. Queguiner, *J. Org. Chem.*, **63**, 2892 (1998).
345. J. Mlochowski, W. Sliwa, *Rocz. Chem.*, **45**, 803 (1971).
346. M. G. Kim, J. C. Jung, M. J. Sung, Y. K. Choi, S. G. An, S.-J. Lee, G.-J. Yoon, M. H. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 2077 (1996).
347. H. Yamamoto, T. Terasawa, A. Nakamura, K. Kawabata, K. Sakane, S. Matsumoto, Y. Matsumoto, S. Tawara, *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 1159 (2000).
348. K. Y. Chang, S. H. Kim, G. Nam, J. H. Seo, J. H. Kim, D.-C. Ha, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 1211 (2000).
349. Y. Nishitani, H. Itani, T. Irie, PCT Int. Appl. WO Pat. 0032606; *Chem. Abstr.*, **133**, 30627 (2000).
350. H. Yamamoto, T. Terasawa, A. Okhi, F. Shirai, K. Kawabata, K. Sakane, S. Matsumoto, Y. Matsumoto, S. Tawara, *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 43 (2000).
351. K. Bethe, W. D. Erdmann, L. Lendle, G. Schmidt, *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, **231**, 3 (1957); *Chem. Abstr.*, **51**, 16929 (1957).
352. P. И. Волкова, *ДАХ*, **188**, 354 (1969).
353. F. R. Sidell, W. A. Groff, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 860 (1971).
354. H. Oldiges, K. Schoene, *Arch. Toxikol.*, **26**, 293 (1970); *Chem. Abstr.*, **74**, 40705 (1971).
355. F. R. Sidell, W. A. Groff, A. Kaminskis, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1136 (1972).
356. I. K. Nazer, T. E. Archer, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **31**, 459 (1975); *Chem. Abstr.*, **83**, 73027 (1975).
357. I. Carvalho, J. Miller, *Heterocycl. Commun.*, **1**, 403 (1995).
358. J. Kassa, J. Bielavsky, *Pharmacol. Toxicol.*, **81**, 144 (1997).
359. D. M. Monaco, *G. Med. Mil.*, **118**, 1 (1968); *Chem. Abstr.*, **69**, 26222 (1968).
360. I. B. Wilson, S. Ginsburg, *Biochim. Biophys. Acta*, **18**, 168 (1955); *Chem. Abstr.*, **50**, 1105 (1956).
361. I. B. Wilson, S. Ginsburg, D. Nachmansohn, US Pat. 2816113; *Chem. Abstr.*, **52**, 10212 (1958).
362. B. E. Hackley, Jr., O. O. Owens, *J. Org. Chem.*, **24**, 1120 (1959).
363. M. Nenner, *Biochem. Pharmacol.*, **23**, 1255 (1974); *Chem. Abstr.*, **83**, 54193 (1975).
364. A. L. Green, US Pat. 2996510; *Chem. Abstr.*, **56**, 4736 (1962).
365. K.-B. Augustinsson, H. Hasselquist, L. Larsson, *Acta. Chem. Scand.*, **14**, 1253 (1960).
366. B. E. Hackley, Jr., E. J. Poziomek, G. M. Steinberg, US Pat. 3093539; *Chem. Abstr.*, **59**, 12767 (1963).
367. R. I. Ellin, D. E. Easterday, A. A. Kondritzer, US Pat. 3140289; *Chem. Abstr.*, **61**, 13289 (1964).
368. C. Runti, A. Stener, G. Sottocasa, M. C. Pugliarello, *Boll. Chim. Farm.*, **103**, 103 (1964); *Chem. Abstr.*, **61**, 3065 (1964).
369. H. Engelhard, Belg. Pat. 638533; *Chem. Abstr.*, **62**, 9114 (1965).
370. T. Nishimura, T. Yamazaki, Jpn. Pat. 10218('65); *Chem. Abstr.*, **63**, 13277 (1965).
371. R. I. Ellin, US Pat. 3285927; *Chem. Abstr.*, **66**, 28660 (1967).
372. G. Kuehn, G. W. Fischer, Kh. Lohs, *Arch. Pharm.*, **300**, 363 (1967).
373. J. N. Wells, J. N. Davisson, I. Boime, D. R. Haubrich, G. K. W. Yim, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1190 (1967).
374. R. B. Margerison, Fr. Pat. 1448775; *Chem. Abstr.*, **67**, 43683 (1967).
375. Y. Ashani, S. Cohen, *Israel J. Chem.*, **5**, 59 (1967); *Chem. Abstr.*, **67**, 73495 (1967).
376. T. Nishimura, C. Yamazaki, T. Ishiura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 2434 (1967).

377. C. S. Cross, Brit. Pat. 1144433; *Chem. Abstr.*, **70**, 96638 (1969).
378. R. Zech, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **350**, 1415 (1969); *Chem. Abstr.*, **72**, 9459 (1970).
379. J. Schnekenburger, *Fresenius' Z. Anal. Chem.*, **245**, 388 (1969); *Chem. Abstr.*, **71**, 101082 (1969).
380. A. A. Hussain, Ger. Pat. 1957447; *Chem. Abstr.*, **73**, 35228 (1970).
381. I. Bulete, Rom. Pat. 51935; *Chem. Abstr.*, **73**, 120678 (1970).
382. H. Kuhnen, *Arzneim.-Forsch.*, **20**, 774 (1970).
383. E. Dirks, A. Scherer, M. Schmidt, G. Zimmer, *Arzneim.-Forsch.*, **20**, 197 (1970).
384. C. F. Barfknecht, J. P. Long, F. W. Benz, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 138 (1971).
385. M. A. Macatin, P. P. Kar, *Jpn. J. Pharmacol.*, **21**, 563 (1971); *Chem. Abstr.*, **76**, 107914 (1972).
386. R. L. Salvador, M. Saucier, D. Simon, R. Goyer, *J. Med. Chem.*, **15**, 646 (1972).
387. I. Hagedorn, US Pat. 3773775; *Chem. Abstr.*, **80**, 47859 (1974).
388. T. Higuchi, N. S. Bodor, E. Shek, US Pat. 3929813; *Chem. Abstr.*, **84**, 135480 (1976).
389. I. Hagedorn, Ger. Pat. 2616481; *Chem. Abstr.*, **88**, 50664 (1978).
390. D. Kiffer, M. Coq, H. Coq, Fr. Pat. 2372826; *Chem. Abstr.*, **90**, 121598 (1979).
391. L. P. A. De Jong, H. P. Benschop, G. R. Van den Berg, G. Z. Wolring, D. C. De Korte, *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.*, **16**, 257 (1981).
392. H. P. Benschop, L. P. A. De Jong, L. A. Kepner, Eur. Pat. 23378; *Chem. Abstr.*, **95**, 61998 (1981).
393. G. Amitai, D. Balderman, R. Bruckstein-Davidovitch, M. Spiegelstein, Fr. Pat. 2571053; *Chem. Abstr.*, **105**, 190965 (1986).
394. A. G. Panteleimonov, Yu. I. Loboda, V. B. Litvinov, L. V. Mukhina, F. P. Trinus, V. A. Portnyagina, A. G. Fadeicheva, N. I. Miryan, L. S. Kulik, PCT Int. Appl. WO Pat. 8911474; *Chem. Abstr.*, **112**, 178688 (1990).
395. D. Milatovic, J. Vorkapic-Furac, M. Skrinjaric-Spoljar, E. Reiner, *Acta Pharm. Jugosl.*, **39**, 281 (1989); *Chem. Abstr.*, **113**, 6122 (1990).
396. A. K. Sikder, K. S. Pandey, D. K. Jaiswal, S. N. Dube, D. Kumar, K. Husain, R. Bhattacharya, S. Das Gupta, *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 1038 (1992); *Chem. Abstr.*, **118**, 74927 (1993).
397. L. Y. Y. Hsiao, H. A. Musallam, US Pat. 5130438; *Chem. Abstr.*, **117**, 212332 (1992).
398. J. Bielavsky, J. Kassa, I. Elsnerova, L. Dejmek, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **63**, 199 (1998).
399. V. Vittucci, *G. Med. Mil.*, **128**, 72 (1978); *Chem. Abstr.*, **90**, 6208 (1979).
400. I. Bregovec, A. Deljac, M. Maksimovic, Z. Binenfeld, *Glas. Hem. Drus. Beograd*, **49**, 533 (1984); *Chem. Abstr.*, **103**, 87747 (1985).
401. B. Chen, K. Jiao, H. Song, *Huaxue Xuebao*, **44**, 417 (1986); *Chem. Abstr.*, **106**, 67059 (1987).
402. S. K. Gomer, E. I. Isaacson, R. G. Brown, J. N. Delgado, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1586 (1968).
403. S. K. Raza, A. Khullar, D. K. Jaiswal, *Orient. J. Chem.*, **10**, 253 (1994); *Chem. Abstr.*, **123**, 83166 (1995).
404. B. E. Hackley, Jr., E. J. Poziomek, G. M. Steinberg, US Pat. 3045025; *Chem. Abstr.*, **58**, 4525 (1963).
405. E. Merck A.-G., Belg. Pat. 631452; *Chem. Abstr.*, **61**, 5616 (1964).
406. B. E. Hackley, Jr., E. J. Poziomek, G. M. Steinberg, US Pat. 3135761; *Chem. Abstr.*, **61**, 9470 (1964).
407. F. Hauschild, R. Schmiedel, W. D. Wiezorek, East Ger. Pat. 38036; *Chem. Abstr.*, **63**, 13225 (1965).
408. I. Hagedorn, A. Luettringhaus, Ger. Pat. 1200302; *Chem. Abstr.*, **64**, 5052 (1966).
409. C. N. Corder, J. L. Way, *J. Med. Chem.*, **9**, 638 (1966).
410. Л. Я. Лейтис, М. В. Шиманская, А. Я. Варславан, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 249 (1969).
411. I. Christenson, *Acta Pharm. Suetica*, **5**, 249 (1968); *Chem. Abstr.*, **69**, 105495 (1968).
412. J. Schnekenburger, *Arch. Pharm.*, **302**, 822 (1969).
413. J. Patočka, J. Bielavsky, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **37**, 2110 (1972).
414. O. Mayer, H. Michalek, *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 3029 (1971); *Chem. Abstr.*, **76**, 54965 (1972).

415. M. G. Filbert, J. H. Fleisher, M. A. Lochner, *Biochim. Biophys. Acta*, **284**, 164 (1972); *Chem. Abstr.*, **78**, 53553 (1973).
416. J. Bajgar, A. Jakl, V. Hrdina, *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 3230 (1971); *Chem. Abstr.*, **76**, 54988 (1972).
417. A. Babska, L. Bielski, L. Kuczynski, S. Respond, H. Witek, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **25**, 175 (1973); *Chem. Abstr.*, **79**, 78556 (1973).
418. J. Bielavsky, F. Ornst, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **38**, 2788 (1973).
419. I. Hagedorn, W. H. Guendel, J. Hoose, C. Jenter, *Arzneim.-Forsch.*, **26**, 1273 (1976).
420. I. Hagedorn, W. Hohler, *Arzneim.-Forsch.*, **26**, 1515 (1976).
421. I. Hagedorn, I. Stark, K. Schoene, H. Schenkel, *Arzneim.-Forsch.*, **28**, 2055 (1978).
422. H. C. Joshi, P. K. Ramachandran, C. N. Haksar, *Indian J. Chem.*, **17B**, 162 (1979).
423. H. C. Joshi, P. K. Ramachandran, *Indian J. Chem.*, **19B**, 227 (1980).
424. R. Wen, C. Zhu, W. Song, *Shanghai Diyi Yixueyuan Xuebao*, **8**, 273 (1981); *Chem. Abstr.*, **96**, 68766 (1982).
425. P. Demerseman, D. Kiffer, L. Debussche, C. Lion, R. Royer, H. Sentenac-Roumanou, *Eur. J. Med. Chem.*, **23**, 63 (1988).
426. D. Kiffer, C. Lion, H. Sentenac-Roumanou, P. Demerseman, R. Royer, D. Leroux, Fr. Pat. 2605631; *Chem. Abstr.*, **110**, 135092 (1989).
427. F. J. Freenor, III, US Pat. 4244959; *Chem. Abstr.*, **94**, 156770 (1981).
428. C. Lambert, R. Repin, M. P. Latorse, Eur. Pat. 316246; *Chem. Abstr.*, **111**, 194601 (1989).
429. B. Wenderoth, S. Brand, F. Schuetz, T. Kuekenhoehner, F. Roehl, E. Ammermann, G. Lorenz, Ger. Pat. 3835028; *Chem. Abstr.*, **113**, 211846 (1990).
430. Y. Hayase, H. Takenaka, M. Masuko, Jpn. Pat. 04182461; *Chem. Abstr.*, **118**, 59429 (1993).
431. M. Oda, C. Oota, T. Tomita, Jpn. Pat. 05201980; *Chem. Abstr.*, **120**, 134461 (1994).
432. S. Akiyama, T. Takeyama, H. Suzuki, Y. Yasumi, J. Watanabe, Y. Nakajima, H. Ohya, S. Sasabe, M. Nishioka, T. Furusato, PCT Int. Appl. WO Pat. 9501340; *Chem. Abstr.*, **122**, 265368 (1995).
433. H. Gayler, B.-W. Krueger, D. Kuhnt, U. Heinemann, P. Gerdes, R. Tiemann, G. Haenssler, K. Stenzel, S. Dutzmann, Ger. Pat. 19532345; *Chem. Abstr.*, **125**, 247816 (1996).
434. P. J. De Fraine, PCT Int. Appl. WO Pat. 9729088; *Chem. Abstr.*, **127**, 220577 (1997).
435. K. Oberdorf, W. Grammenos, H. Sauter, T. Grote, B. Muller, R. Kirstgen, R. Muller, H. Bayer, A. Ptock, M. Rack, A. Harreus, F. Rohl, G. Lorenz, E. Ammermann, S. Strathmann, V. Harries, PCT Int. Appl. WO Pat. 9730032; *Chem. Abstr.*, **127**, 234254 (1997).
436. C. Rentzea, A. Harreus, R. Kirstgen, E. Ammermann, G. Lorenz, Ger. Pat. 4334706; *Chem. Abstr.*, **122**, 314577 (1995).
437. B. Mueller, H. Sauter, H. Bayer, W. Grammenos, T. Grote, R. Kirstgen, K. Oberdorf, F. Roehl, N. Goetz, M. Rack, R. Mueller, G. Lorenz, E. Ammermann, S. Strathmann, V. Harries, PCT Int. Appl. WO Pat. 9716427; *Chem. Abstr.*, **127**, 5016 (1997).
438. F. Rohl, V. Harries, E. Ammermann, G. Lorenz, S. Strathmann, A. Ptock, H. Sauter, W. Grammenos, T. Grote, H. Bayer, R. Kirstgen, K. Oberdorf, B. Muller, R. Muller, PCT Int. Appl. WO Pat. 9812179; *Chem. Abstr.*, **128**, 257334 (1998).
439. T. Nishimura, T. Murakami, Jpn. Pat. 11180954; *Chem. Abstr.*, **131**, 73561 (1999).
440. E. J. Canada, C. S. Galka, D. D. Johnson, N. Kirby, I. M. Morrison, B. S. Nader, J. M. Renga, PCT Int. Appl. WO Pat. 9925713; *Chem. Abstr.*, **130**, 338098 (1999).
441. B.-W. Krueger, K. Stenzel, S. Dutzmann, A. Mauler-Machnik, G. Haenssler, Ger. Pat. 19745376; *Chem. Abstr.*, **130**, 267457 (1999).
442. W. Grammenos, K. Oberdorf, H. Sauter, A. Gypser, H. Bayer, M. Gewehr, T. Grote, B. Muller, A. Ptock, F. Rohl, G. Hamprecht, N. Gotz, E. Ammermann, G. Lorenz, S. Strathmann, PCT Int. Appl. WO Pat. 9921833; *Chem. Abstr.*, **130**, 311704 (1999).
443. E. J. Canada, R. P. Gajewski, C. S. Galka, N. V. Kirby, I. M. Morrison, J. R. Phillips, M. E. Pieczko, B. J. Rieder, C. M. Carson, Z. Huang, PCT Int. Appl. WO Pat. 0015616; *Chem. Abstr.*, **132**, 236989 (2000).
444. N. V. Kirby, E. J. Canada, I. M. Morrison, M. E. Pieczko, G. D. Gustafson, J. T. Mathieson, D. H. Cooper, C. S. Galka, J. L. Adamski, PCT Int. Appl. WO Pat. 0015637; *Chem. Abstr.*, **132**, 222538 (2000).
445. J. Rheinheimer, K. Eicken, I. Rose, E. Ammermann, T. Grote, G. Lorenz, S. Strathmann, Ger. Pat. 19837794; *Chem. Abstr.*, **132**, 151689 (2000).
446. G. M. Nicholas, T. F. Molinski, *Tetrahedron*, **56**, 2921 (2000).

447. H. Sano, T. Sugiura, Y. Nakagawa, H. Hamamura, A. Mitani, T. Ando, PCT Int. Appl. WO Pat. 0134568; *Chem. Abstr.*, **134**, 366804 (2001).
448. R. P. Gajewski, N. V. Kirby, B. J. Rieder, C. M. Carson, Z. Huang, S. L. Wilson, PCT Int. Appl. WO Pat. 0144196; *Chem. Abstr.*, **135**, 46109 (2001).
449. J. R. P. Cetusick, B. J. Rieder, PCT Int. Appl. WO Pat. 0224691; *Chem. Abstr.*, **136**, 279447 (2002).
450. N. V. Kirby, J. L. A. Butz, B. J. Rieder, J. M. Renga, J. R. P. Cetusic, I. M. Morrison, J. T. Mathieson, G. D. Gustafson, PCT Int. Appl. WO Pat. 0224688; *Chem. Abstr.*, **136**, 279459 (2002).
451. A. Steinhards, W. Mathes, US Pat. 2924604; *Chem. Abstr.*, **56**, 736 (1962).
452. G. Pissiotas, H. Rempfler, Eur. Pat. 23891; *Chem. Abstr.*, **95**, 80739 (1981).
453. W. Fuehrer, J. Stetter, H. Foerster, L. Eue, R. R. Schmidt, Ger. Pat. 3221215; *Chem. Abstr.*, **100**, 138961 (1984).
454. J. Rheinheimer, K. Eicken, P. Plath, K. O. Westphalen, B. Wuerzer, Eur. Pat. 372329; *Chem. Abstr.*, **113**, 212007 (1990).
455. B. Hostettler, L. R. Waelder, Eur. Pat. 445069; *Chem. Abstr.*, **115**, 256003 (1991).
456. E. Tanyama, S. Imada, T. Yamamoto, M. Nabeshima, A. Okui, K. Okano, Jpn. Pat. 02255656; *Chem. Abstr.*, **114**, 122072 (1991).
457. E. Taniyama, S. Imada, T. Yamamoto, M. Nabeshima, A. Okui, K. Okano, Jpn. Pat. 02273658; *Chem. Abstr.*, **114**, 185284 (1991).
458. J. Rheinheimer, K. Eicken, P. Plath, K. O. Westphalen, B. Wuerzer, Ger. Pat. 3910635; *Chem. Abstr.*, **114**, 102036 (1991).
459. T. Goshima, Y. Kitagawa, S. Kaji, H. Hayakawa, A. Watanabe, Jpn. Pat. 0499767; *Chem. Abstr.*, **117**, 131079 (1992).
460. J. M. Finn, Eur. Pat. 539676; *Chem. Abstr.*, **119**, 160278 (1993).
461. S. Azuma, T. Hiramatsu, Y. Ichikawa, Jpn. Pat. 05320117; *Chem. Abstr.*, **120**, 270126 (1994).
462. J. Rheinheimer, U. J. Vogelbacher, E. Baumann, M. Gerber, K.-O. Westphalen, H. Walter, Ger. Pat. 4337322; *Chem. Abstr.*, **123**, 256751 (1995).
463. M. P. Sammes, F. C. Peacock, N. Punja, S. African Pat. 6807759; *Chem. Abstr.*, **74**, 141550 (1971).
464. B. Kuhn, G. Salbeck, U. Doeller, S. Schnatterer, H. H. Schubert, W. Knauf, A. Waltersdorfer, M. Kern, Ger. Pat. 4213149; *Chem. Abstr.*, **120**, 191538 (1994).
465. D. Kuhnt, H. Gayer, P. Gerdes, S. Dutzmann, H. W. Dehne, G. Haenssler, Ger. Pat. 4328385; *Chem. Abstr.*, **122**, 239551 (1995).
466. B. Mueller, H. Sauter, H. Bayer, W. Grammenos, T. Grote, R. Kirstgen, K. Oberdorf, F. Roehl, N. Goetz, M. Rack, R. Mueller, G. Lorenz, E. Ammermann, S. Strathmann, H. V. Siegfried, Ger. Pat. 19540989; *Chem. Abstr.*, **127**, 34129 (1997).
467. K. Sugihara, A. Shudo, S. Tsuchiya, Jpn. Pat. 11180957; *Chem. Abstr.*, **131**, 73560 (1999).
468. H. Kai, M. Tomida, PCT Int. Appl. WO Pat. 0018737; *Chem. Abstr.*, **132**, 265185 (2000).
469. Laboratoire Choay, Brit. Pat. 1221393; *Chem. Abstr.*, **75**, 20210 (1971).
470. S. H. Moon, H. J. Choi, S. J. Lee, J. U. Chung, J. R. Ha, K. W. Jeong, S. W. Oh, PCT Int. Appl. WO Pat. 9955318; *Chem. Abstr.*, **131**, 322612 (1999).
471. J. A. Van Zorge, Eur. Pat. 7678; *Chem. Abstr.*, **93**, 150279 (1980).
472. D. L. Boger, H. Miyauchi, M. P. Hedrick, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1517 (2001).
473. T. G. C. Bird, P. Ple, Eur. Pat. 555068; *Chem. Abstr.*, **122**, 187392 (1995).
474. D. J. Morgans, Jr., S. Thode, D. Sun, PCT Int. Appl. WO Pat. 0162731; *Chem. Abstr.*, **135**, 190450 (2001).
475. F. J. Villani, US Pat. 3290320; *Chem. Abstr.*, **66**, 46340 (1967).