

Э. Абеле, Р. Абеле, К. Рубина, Э. Лукевиц

**ХИНОЛИНОВЫЕ ОКСИМЫ:
СИНТЕЗ, РЕАКЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
(ОБЗОР)**

Обобщены данные по способам получения и реакциям хинолиновых альдоксимов и кетоксимов и их производных. Отдельно рассмотрен синтез новых гетероциклов на основании хинолиновых оксимов. Приведены также основные результаты исследования биологической активности хинолиновых оксимов.

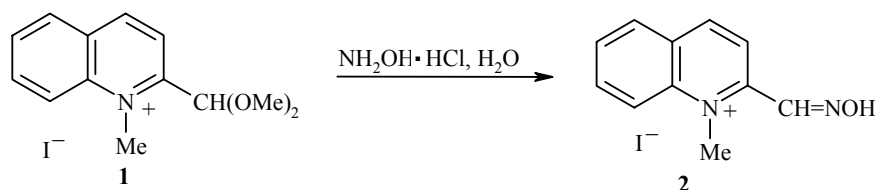
Ключевые слова: оксимы, хинолин, биологическая активность

Хинолиновые оксимы широко применяются как интермедиаты в тонком органическом синтезе. В данной работе обобщены основные методы получения и реакции хинолиновых оксимов. В отдельную главу выделены методы синтеза новых гетероциклических систем из производных этих оксимов. Также коротко рассмотрены основные методы исследования структуры хинолиновых оксимов с учетом изомерии. В последней главе работы даны результаты исследования биологической активности производных хинолиновых оксимов.

1. СИНТЕЗ И СТРУКТУРА ХИНОЛИНОВЫХ ОКСИМОВ

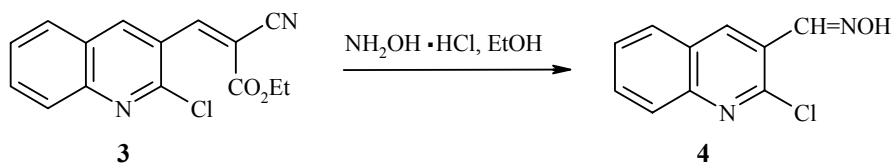
1.1. Синтез хинолиновых оксимов

Классический метод синтеза хинолиновых оксимов основан на взаимодействии альдегида или кетона с солянокислым гидроксиламином [1, 2] в системах пиридин/EtOH [3, 4], NaOAc/EtOH [5], Na₂CO₃ или K₂CO₃/EtOH/H₂O [6, 7], KOH/EtOH [8], KOH/EtOH/H₂O [9], NaOH/H₂O/диоксан [10] или NaOH/EtOH/H₂O [11, 12]. Из соответствующего ацетала **1** и солянокислого гидроксилamina в водном HCl или Na₂CO₃ получена соль хинолинового оксима **2** [13].

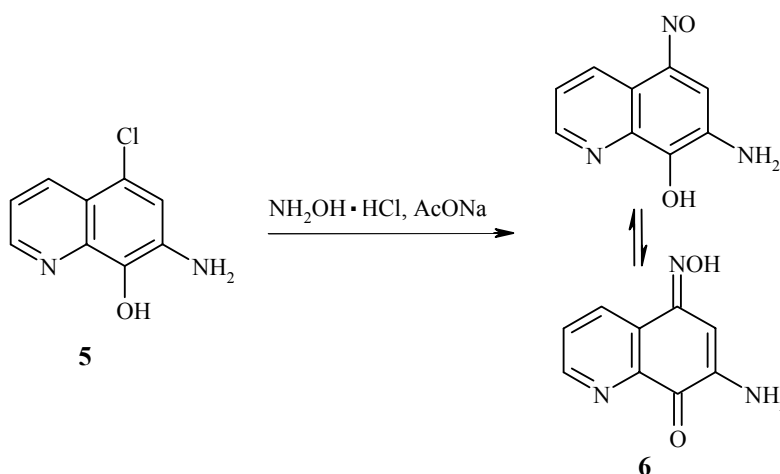


Взаимодействие 2-(2-хлорхинол-3-ил)-1-циано-1-этоксикарбонилэтиле-

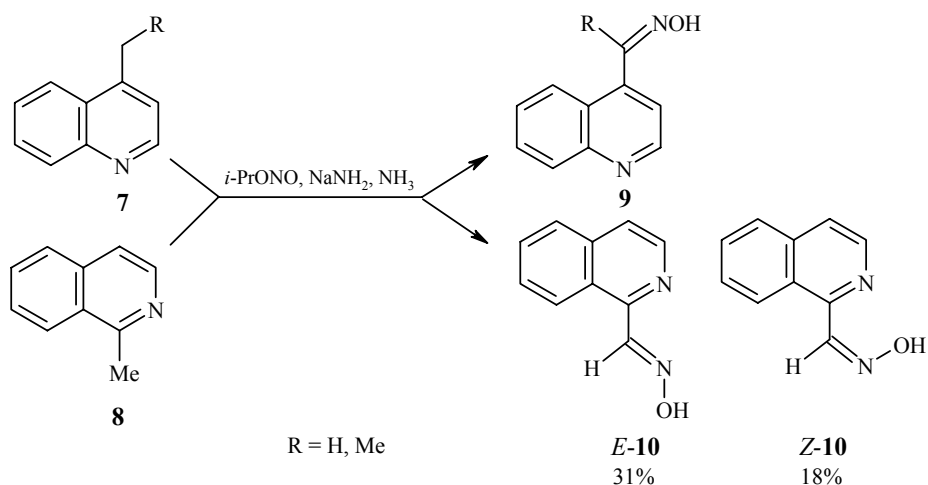
на **(3)** с $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в этаноле приводит к альдоксиму **4** с выходом 50% [14].



Реакция 7-амино-8-гидрокси-5-хлорхинолина (**5**) с солянокислым гидроксиламином в присутствии ацетата натрия приводит к образованию таутомерных форм оксима **6** с выходом 70% [15].

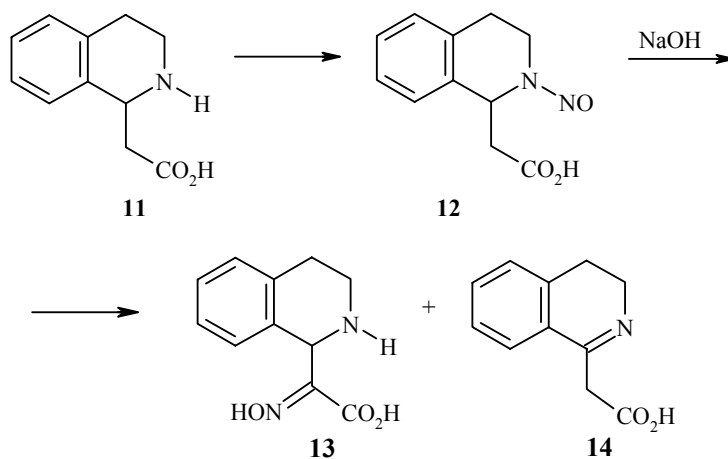


Ряд методов синтеза хинолиновых и изохинолиновых оксимов основан на нитрозировании боковой алкильной цепи у соответствующих алкилпроизводных. Например, 4-алкилхинолины **7** [16] и 1-метилизохинолин (**8**) [17] в системе $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3/i\text{-PrONO}$ дают оксимы **9** или **10**, соответственно, с выходами до 63%.

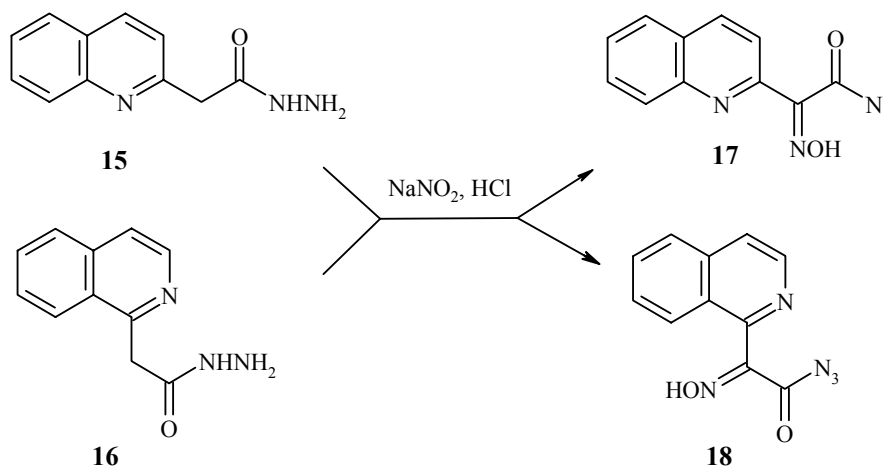


1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин **11** легко нитрозируется изоамилнитри-

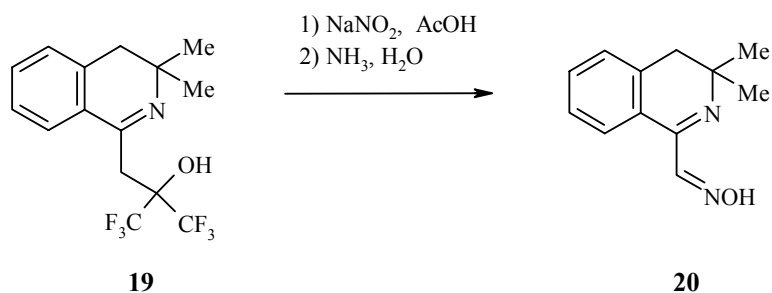
том или NaNO_2/HCl , образуя N-нитропроизводное **12**, которое в водной щелочи дает смесь оксима **13** (выход 70%) и дигидроизохинолина **14** (выход 20%) [27].



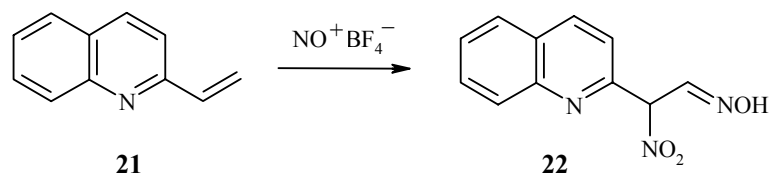
Ацетилгидразиды **15** и **16** в условиях нитрозирования ($\text{NaNO}_2/\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$) дают азидные производные оксимов **17** или **18** с выходами 92 и 89%, соответственно [28].



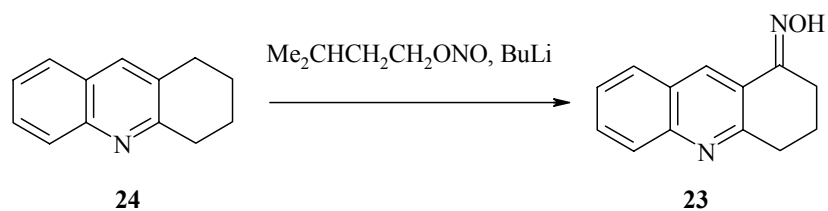
Взаимодействие 1-(2-гидрокси-2-трифторметил-3,3,3-трифторпропил)-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина (**19**) с $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$ и далее с водным аммиаком приводит к оксиму **20** с выходом 81% [29].



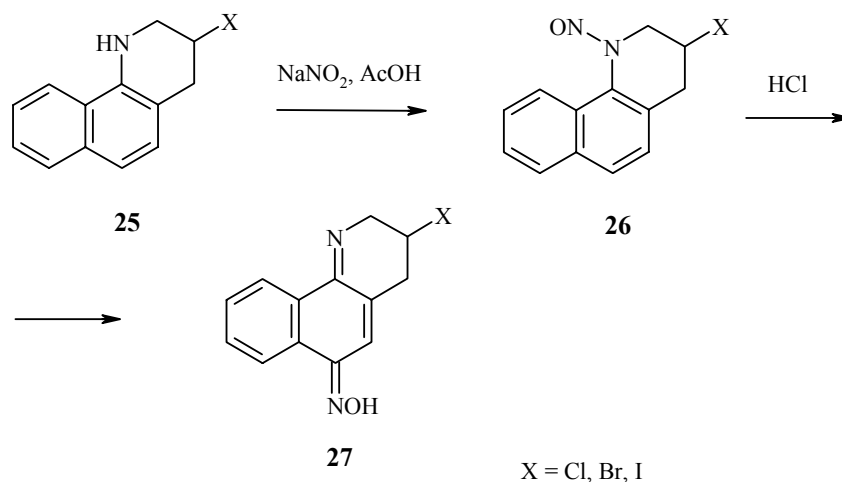
В качестве нитрозирующего агента успешно использован тетрафторборат нитрозония. Так, реакция 2-этенилхинолина (**21**) с NO^+BF_4^- приводит к образованию оксима α -нитро-2-хинолилацетальдегида (**22**) с выходом 90% в качестве единственного продукта [30].



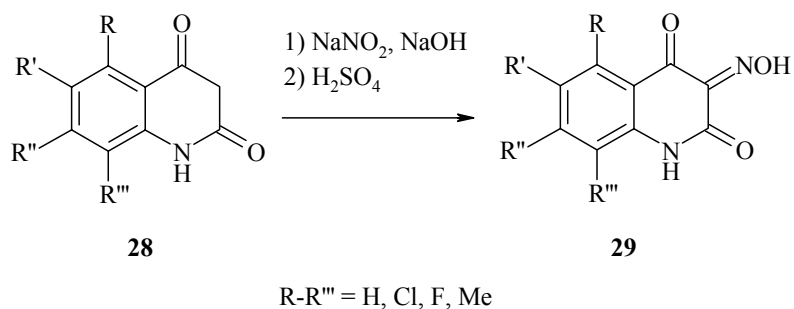
Несколько методов синтеза хинолиновых и изохинолиновых оксимов основано на нитрозировании кольца соответствующего гетероцикла. Оксим 1,2,3,4-тетрагидроакридина **23** был успешно получен таким образом из соответствующего акридина **24** в системе изоамилнитрит/ BuLi /эфир [31].



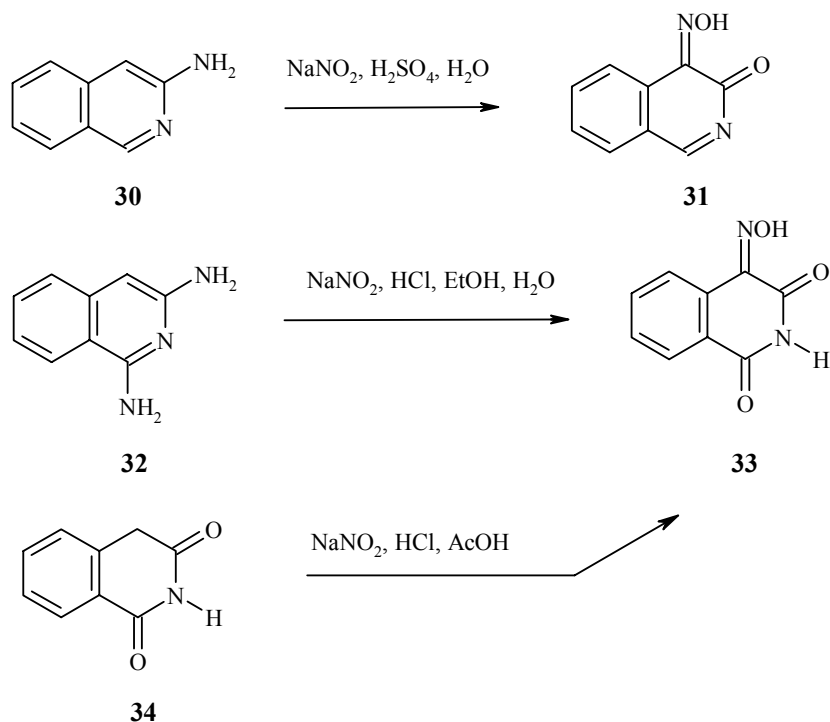
Взаимодействие 2,3,4,6-тетрагидробензо[*h*]хинолинов **25** с $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$ приводит к образованию N-нитропроизводных **26**. Соединения **26** легко превращаются в соответствующие оксимы **27** в присутствии HCl [32].



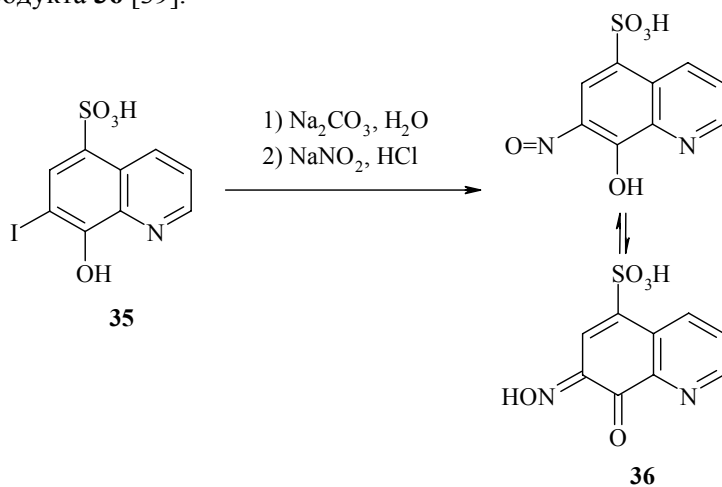
Хинолин-2,4-дионы **28** легко нитрозируются в присутствии нитрита натрия [33–35]. Продукты реакции – 3-оксимы 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2,3,4-триона **29** применяются в качестве бактерицидов [33], показали противовирусную активность [34] и изучались в качестве агентов, влияющих на центральную нервную систему [35].



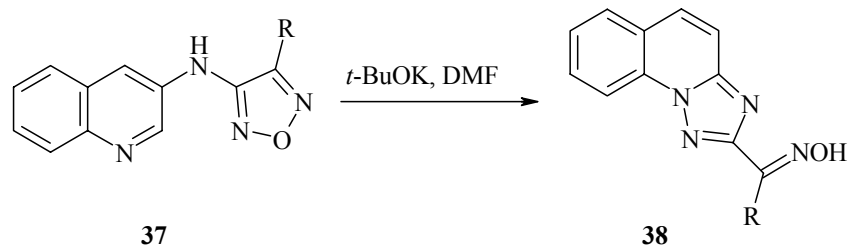
3-Аминоизохинолин (**30**) в системе $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ дает 4-оксим 3,4-дигидроизохинолин-3,4-диона (**31**) с выходом 88 % [36]. Продукт **31** был использован в качестве фунгицида [37]. 1,3-Диаминоизохинолин (**32**) в системе $\text{NaNO}_2/\text{HCl}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ дает оксим **33** с выходом 86%. Этот оксим был получен также нитрозированием изохинолин-1,3-диона (**34**) [38].



Реакция 8-гидрокси-7-иодо-5-хинолинсульфонокислоты (**35**) с нитритом натрия в присутствии водного HCl приводит к образованию таутомерных форм продукта **36** [39].

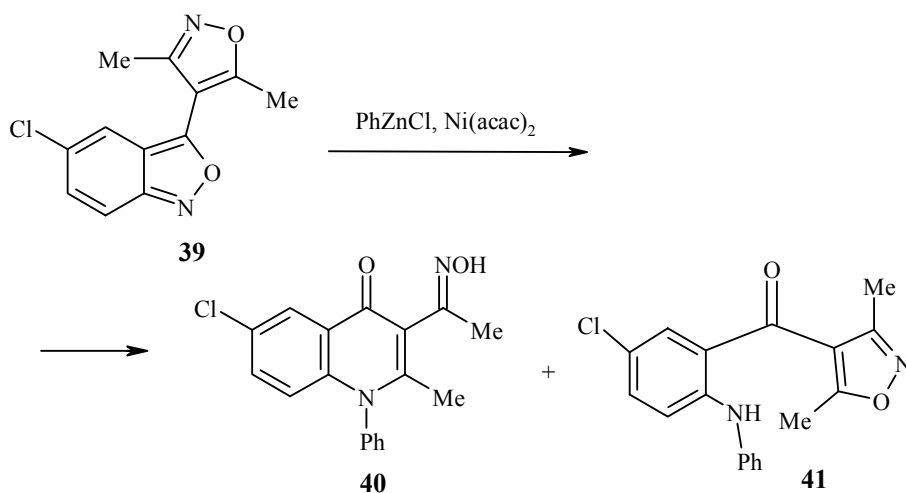


3-(2-Хинолиламино)-1,2,5-оксадиазолы **37** в присутствии бутаоксида калия перегруппировываются в оксимы 2-ацил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]-хинолинов **38** (выход 66–70%) [40].

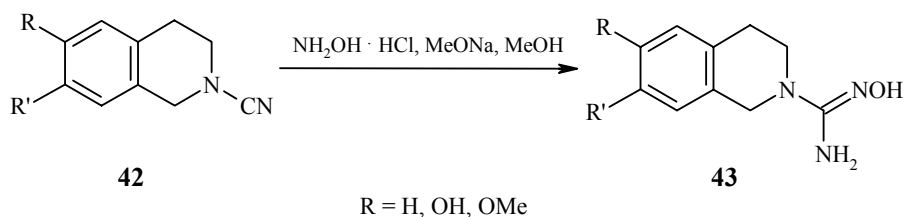


R = Me, Ph

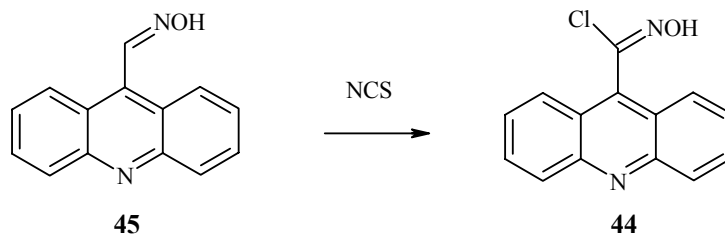
Производное изоксазола **39** в системе PhZnCl/Ni(acac)₂/ТГФ дает смесь оксима **40** (41%) и анилина **41** (49%) [41].



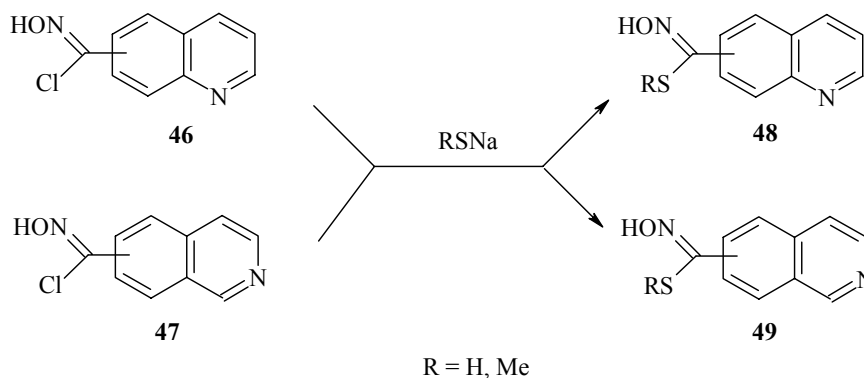
Хинолиновые амидоксими известны уже более ста лет [42]. Эти соединения обычно получали реакцией пиридиновых нитрилов с NH₂OH·HCl в системах Na₂CO₃/DMФА [43], Na₂CO₃/H₂O/пиридин [44] или Na/MeOH [45, 46]. N-Цианопроизводные хинолинов (например, 3,4-дигидро-2-(1H)-изохинолинкарбонитрил **42**) в системе NH₂OH·HCl/MeONa/MeOH также превращаются в соответствующие амидоксими **43** [47].



Образование гидроксимоилхлорида акридина **44** из альдоксима **45** легко происходит в диметилформамиде в присутствии N-хлорсукцинимид (NCS) [12].



Гидроксимоилхлориды **46** и **47** легко превращаются в соответствующие сульфидные производные оксимов **48**, **49** в реакции с солями тиолов [48].



1.2. Строение хинолиновых оксимов

ЯМР спектроскопия является одним из наиболее надежных методов определения структуры изомерных хинолиновых оксимов. Более подробно исследованы ЯМР ^1H спектры монооксимов (3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолил-1)арилкетон и -дикетон [26], ЯМР ^1H и ^{13}C спектры 3-гидроксииминохинолин-2-онов [49] и ЯМР ^{15}N спектр хинолинового амидоксима [50].

Следует отметить, что хинолин-2-альдоксим используется в спектрофотометрическом определении палладия [51]. Хинолиновые оксими образуют также комплексы с Co(II) [52–55], Ni(II) [48, 52, 53, 55], Fe(II) [54], Cu(II) [48, 54, 55], Mn(II) [54, 55], Al(III) [55], Cd(II) [55], Hg(II) [55], Pb(II) [55], V(IV) [55], U(VI) [55] и Zn(II) [55].

Структура хинолиновых оксимов подтверждается также данными исследований кинетики образования хинолин-2-альдоксима [56] и гидролиза метилхинолиновых кетоксимов в H_2SO_4 [57].

Недавно исследована структура 3-(1-гидроксииминоэтил)-4-гидроксихинолин-2(1H)-она [49] и 2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-1-изохинолил)-2-(гидроксиимино)ацетамида [58] методом РСА.

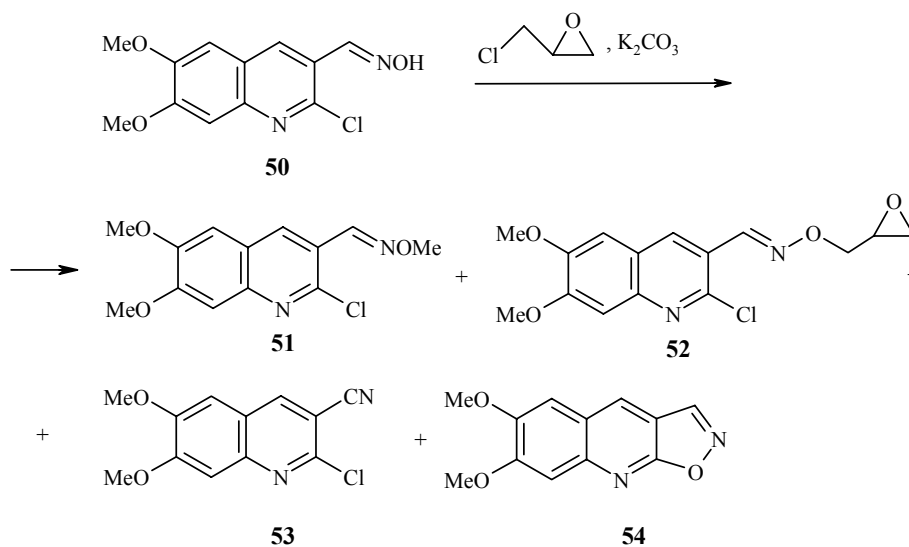
Для изучения структуры хинолиновых оксимов пользуются методами УФ [59, 60] и ИК [61], а также масс-спектропии [36, 62]. Кроме того, проведено исследование влияния растворителя и заместителей на сдвиги в электронных спектрах хинолиновых оксимов, содержащих азогруппу [63].

2. РЕАКЦИИ ХИНОЛИНОВЫХ ОКСИМОВ

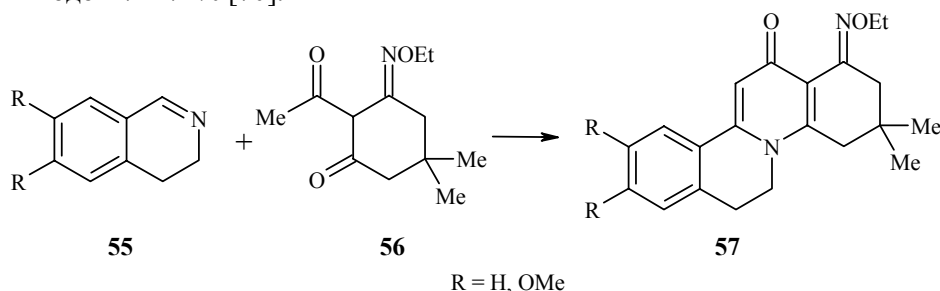
2.1. Синтез эфиров хинолиновых оксимов

Большая часть методов синтеза О-эфиров хинолиновых оксимов основана на взаимодействии О-алкилпроизводных гидроксиламинов (или их гидрохлоридов) с карбонилпроизводными в метаноле [64], этаноле [65] или ДМСО [66].

Кроме того, широко применяются реакции соответствующих оксимов с алкилгалогенидами в системах NaH/ДМФА [67, 68] или K₂CO₃/PEG-1000/MeCOMe [68]. Однако реакция оксима хинолина **50** с эпихлоргидрином в системе K₂CO₃/MeOH приводит к смеси эфиров **51** (10%) и **52** (20%), нитрила **53** (30%) и изоксазола **54** (5%) [69].



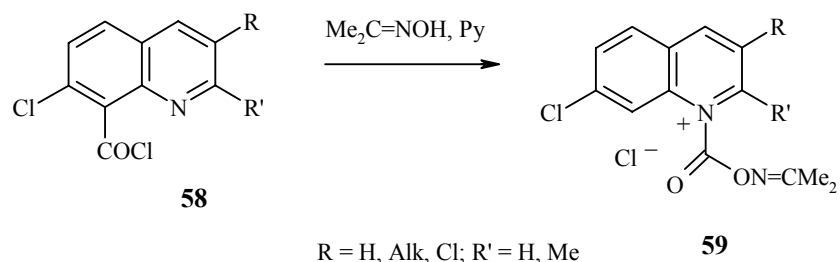
[2+4]-Циклоконденсация 3,4-дигидроизохинолинов **55** с 2-ацетил-5,5-диметил-3-этоксииминоциклогексаноном **56** дает эфиры оксимов **57** с выходом 71–74% [70].



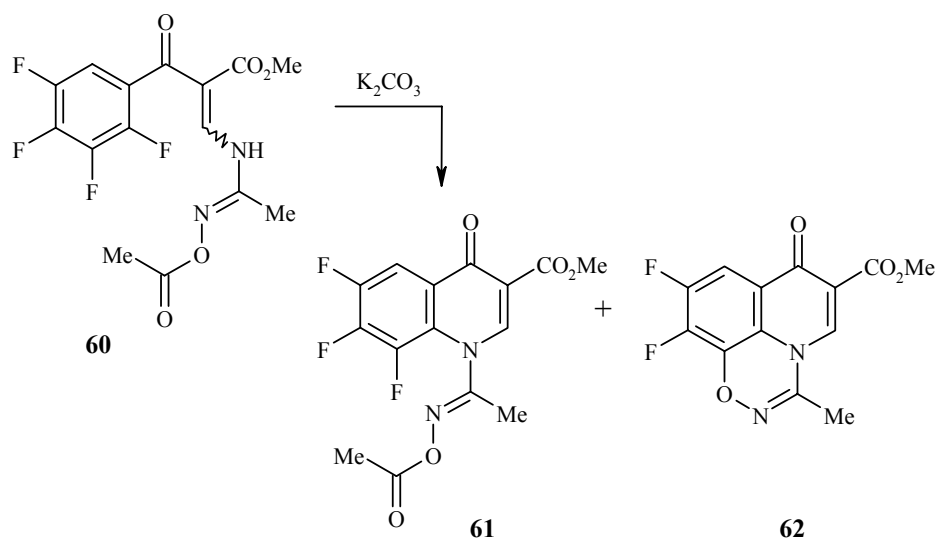
О-Бензоилпроизводные хинолиновых оксимов получали ацилированием оксимов бензоилхлоридом в присутствии пиридина [32].

О-Карбамоилоксимы 2,3-дигидро-4-хинолинонов успешно получены из оксимов и фенилизотиоцианата в бензоле [71].

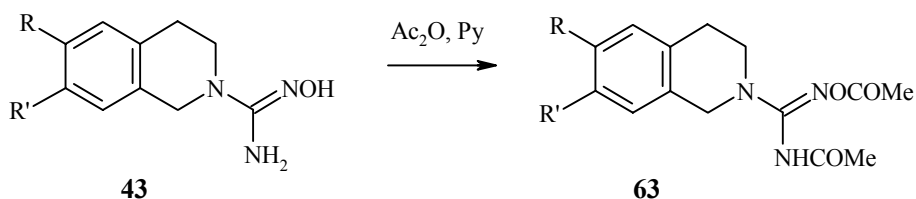
Интересно, что реакция 3,7-дихлор-8-хинолилкарбонилхлоридов **58** с оксимом ацетона в пиридине дает продукты миграции эфирной группы **59** [72].



Циклизация этилового эфира 3-[(1-ацетоксииминоэтил)амино]-2-(2,3,4,5-тетрафторбензоил)-2-пропионовой кислоты (**60**) в присутствии карбоната калия приводит к смеси ацилированного оксима **61** (14%) и трициклического производного оксадиазина **62** (22%) [73].



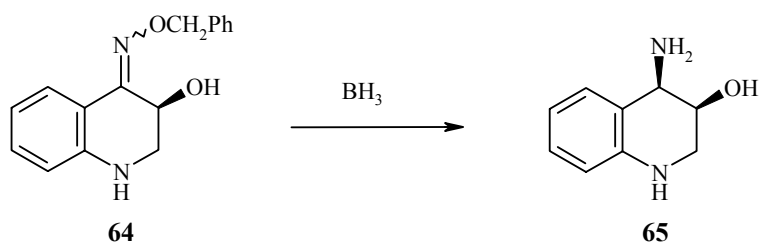
Интересно происходит ацилирование амидоксимов 2,4-дигидро-2(1H)-изохинолиновых кислот **43** уксусным ангидридом в пиридине: в результате реакции были выделены диацелированные продукты **63** [47].



2.2. Реакции хинолиновых оксимных групп и колец

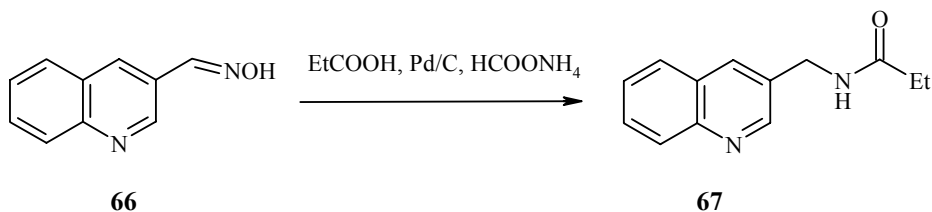
Реакции дегидратации оксимов широко описаны в обзоре [74]. Кроме того, хинолиновые альдоксимы легко превращаются в соответствующие нитрилы в присутствии Ac₂O [75–79], POCl₃ [17, 25], монтмориллонита KSF и силикагеля [80], монтмориллонитов K-10 или KSF при микроволновом облучении [81]. 9-Цианоакридин успешно получен из соответствующего альдоксима в кипящей воде или в присутствии формалина [82].

Проведено восстановление хинолиновых альдоксимов и кетоксимов в системах H₂/Ni Ренея/EtOH [24], Pd/формиат аммония [83], Na/EtOH [84], Zn/NH₃/H₂O [31], Zn/AcOH [85] или LiAlH₄/Et₂O [86] до соответствующих производных первичных хинолиновых аминов. Стереоселективное восстановление оксимного эфира **64** бораном дает *цис*-1,2-аминоспирт **65** [87].



Следует также отметить, что восстановление метиловых эфиров хинолиновых кетоксимов в присутствии никеля Ренея дает соответствующие имины [88].

Восстановительное ацилирование 3-хинолилальдоксима (**66**) в системе HCOONH₄/10% Pd/C/EtCOOH приводит к образованию амида **67** с выходом 67% [89].

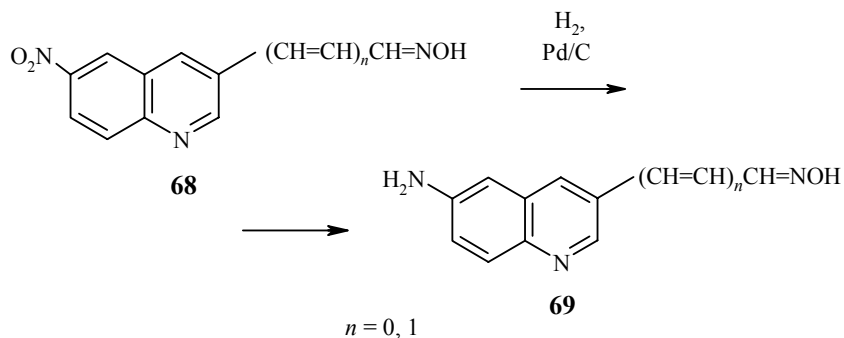


В реакции O-(метилсульфонил)оксимов 2,3-дигидро-1-(метилсульфонил)-2-фенил-4(1H)-хинолонов с этоксидом натрия в этаноле единствен-

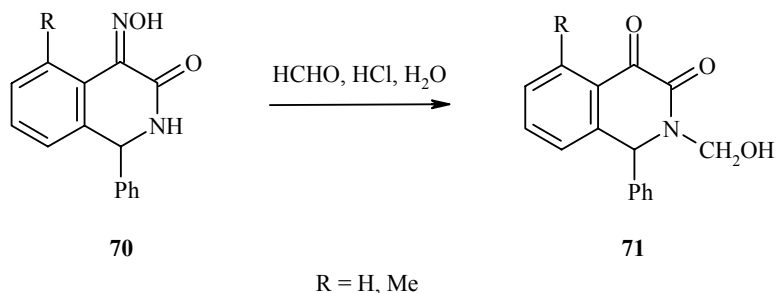
ными продуктами являются 4-амино-2-фенилхинолины [90].

Деоксимация оксимов 3-хинолилальдегида в соответствующие альдегиды легко происходит в присутствии хлорохромата пиридиния и дидцicloгексилкарбодиимида [91].

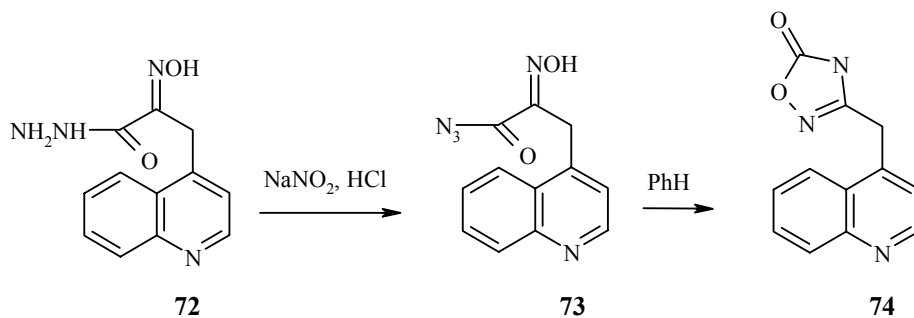
Интересно, что при гидрировании оксимов 6-нитрохинолинов **68** в присутствии 10% Pd/C в этаноле восстанавливается только нитро группа **69**, восстановление оксимной группы в данных условиях не происходит [91].



Реакция 4-гидроксиимино-1-фенил-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-онов **70** с формальдегидом в кислой среде дает изохинолин-3,4-дионы **71** с выходом до 66% [93].

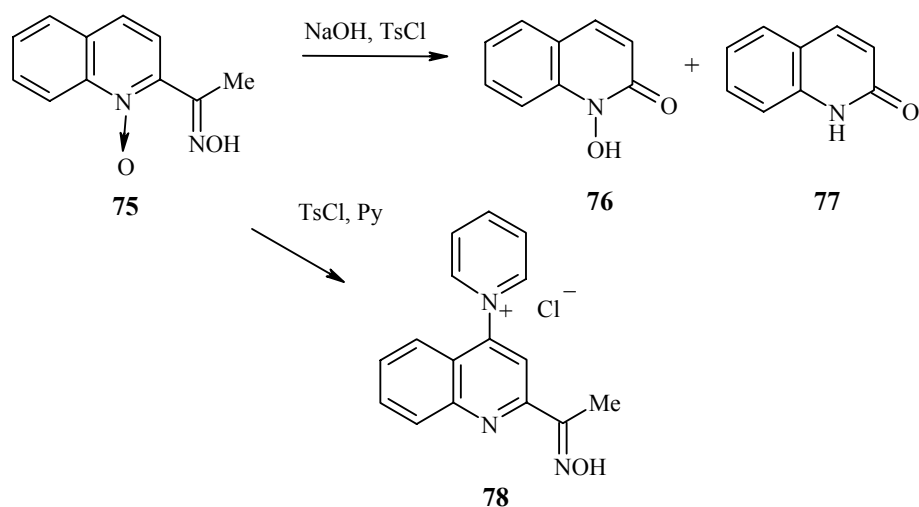


Оксим **72** в условиях нитрирования ($\text{NaNO}_2/\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$) образует азид **73**. Соединение **73** в кипящем бензоле превращается в оксадиазолон **74** в качестве единственного продукта [94].

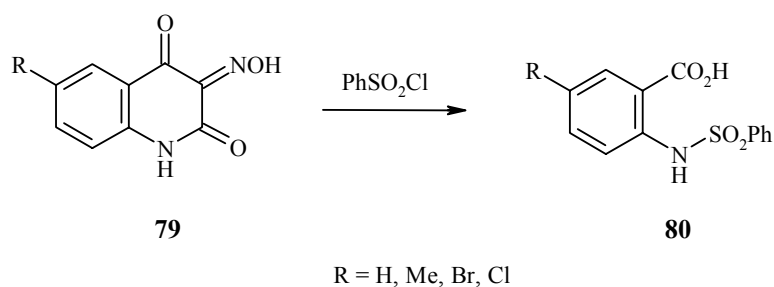


N-Оксид оксима 2-ацетилхинолина (**75**) в системе $\text{TsCl}/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TГФ}$ дает смесь хинолонов **76** и **77** (выход 46 и 24%, соответственно). При

проведении реакции оксима **76** с тозилхлоридом в пиридине продуктом реакции является соль пиридиния **78** (выход 84%) [23].



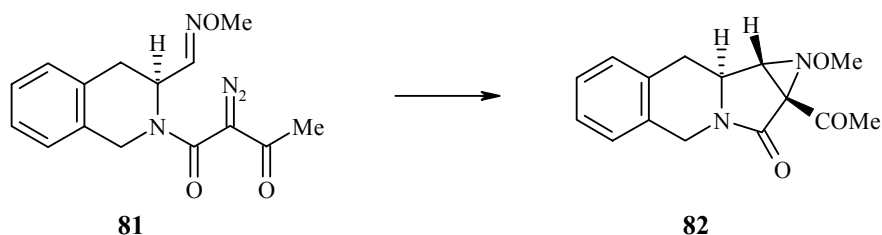
Взаимодействие оксимов хинолиндионов **79** с PhSO_2Cl приводит к 2-(фенилсульфониламино)бензойным кислотам **80** [33].



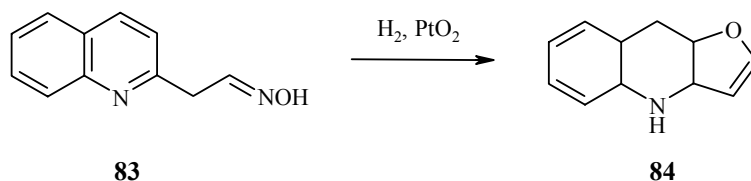
2.3. Синтез новых гетероциклических систем из хинолиновых оксимов

Последние достижения в синтезе гетероциклических систем из оксимов обобщены в обзоре [95]. В этой главе более подробно будут изложены специфические реакции хинолиновых оксимов.

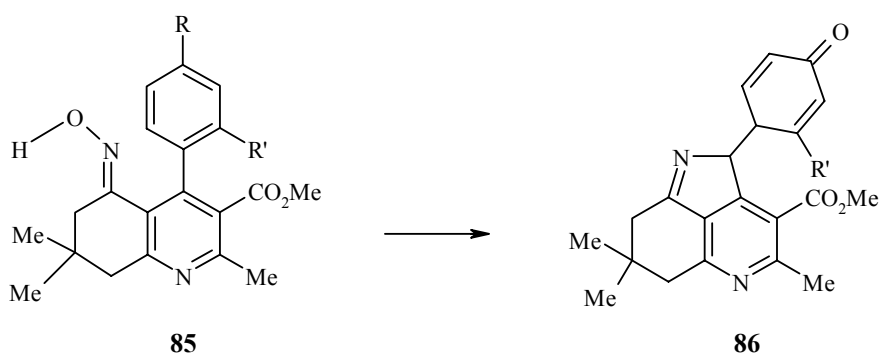
О-Эфир хинолинового оксима **81**, содержащий диазогруппу, циклизуется метилакрилатом в присутствии комплекса металла ($\text{Cu}(\text{acac})_2$ или $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$) и образует азиридин **82** [96].



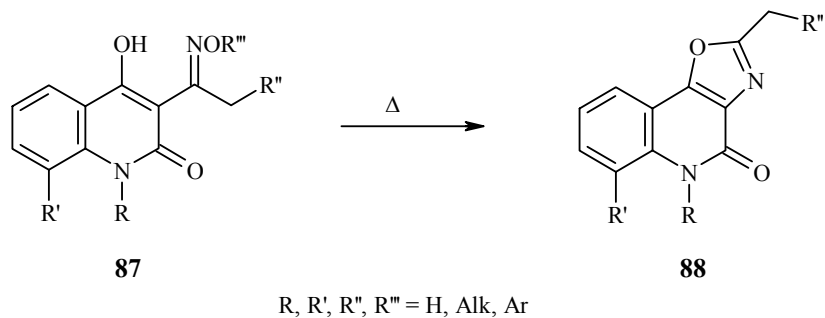
Гидрирование 2-хиолинацетальдоксима (**83**) на катализаторе PtO₂ дает 1,2,3,4-тетрагидрофуро[3',2':2,3]хинолин (**84**) в качестве основного продукта [97].



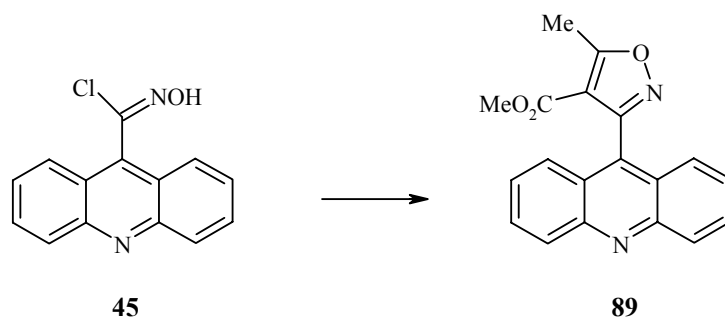
Оксимы 4-арил-2,7,7-триметил-5-оксо-3-этоксикарбонил-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов **85** в ПФК превращаются в пирролохинолины **86** с выходом 28–31% [98].



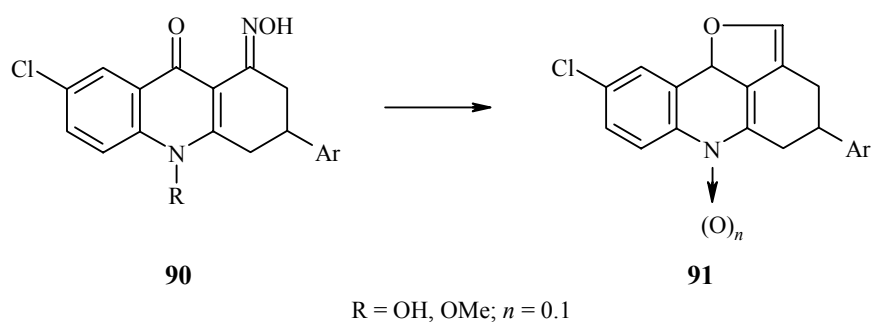
Несколько публикаций было посвящено синтезу производных оксазола [99, 100] и изоксазола [12, 101–104] из хинолиновых оксимов. Термическая реакция оксимов 4-гидроксихинолонов **87** в 1,2-дихлорбензоле приводит к оксазоло[5,4-с]хинолонам **88** с выходом 52–93% [99]. Образование продуктов **88** происходит через интермедиаты – изоксазоло[4,5-с]хинолоны.



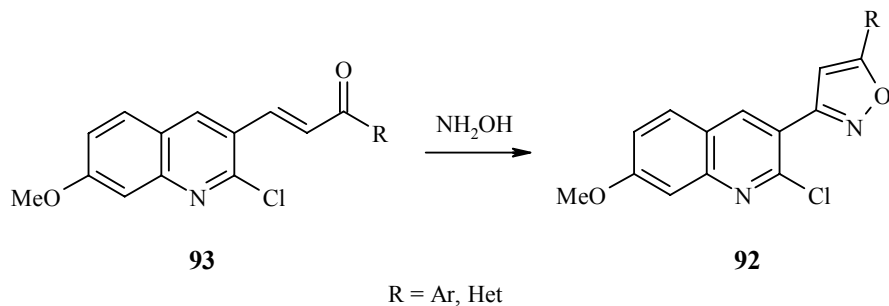
Удобным методом синтеза изоксазолов является 1,3-диполярное циклоприсоединение к алкенам нитрилоксидов, полученных из хинолиновых оксимов [12, 101–103]. Так, реакция гидроксимоилхлорида **45** с енамином этилацетоацетата дает изоксазол **89** [12].



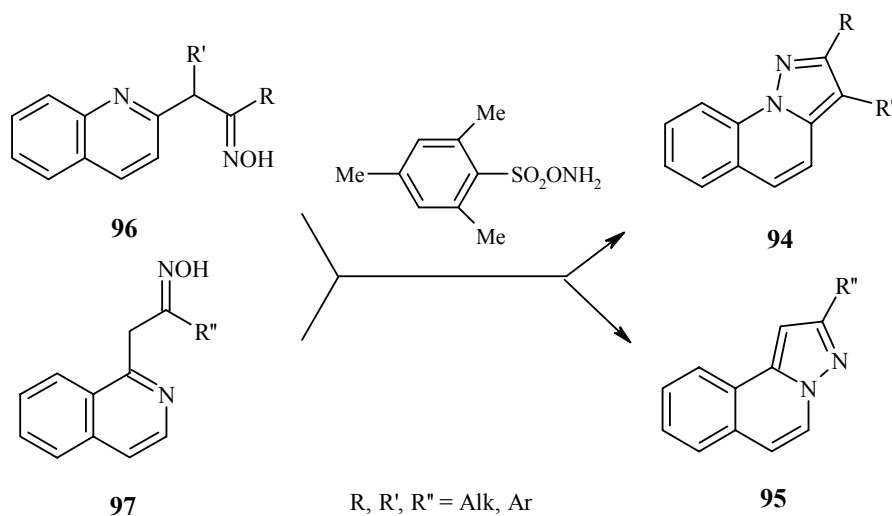
Внутримолекулярная циклизация 1-гидроксиминоакридин-1,9-дионов **90** в присутствии ПФК дает 4,5-дигидро-3Н-изоксазоло[3,4,5-*k*]акридины **91** с выходом 34–94% [102].



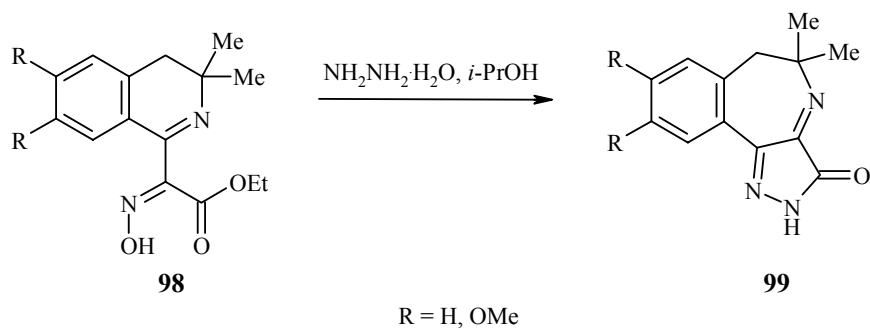
Иногда хинолиновые хальконы в реакции с гидроксиламином вместо ожидаемых оксимов образуют изоксазолы. Например, изоксазол **92** образуется в реакции кетона **93** с NH₂OH [104].



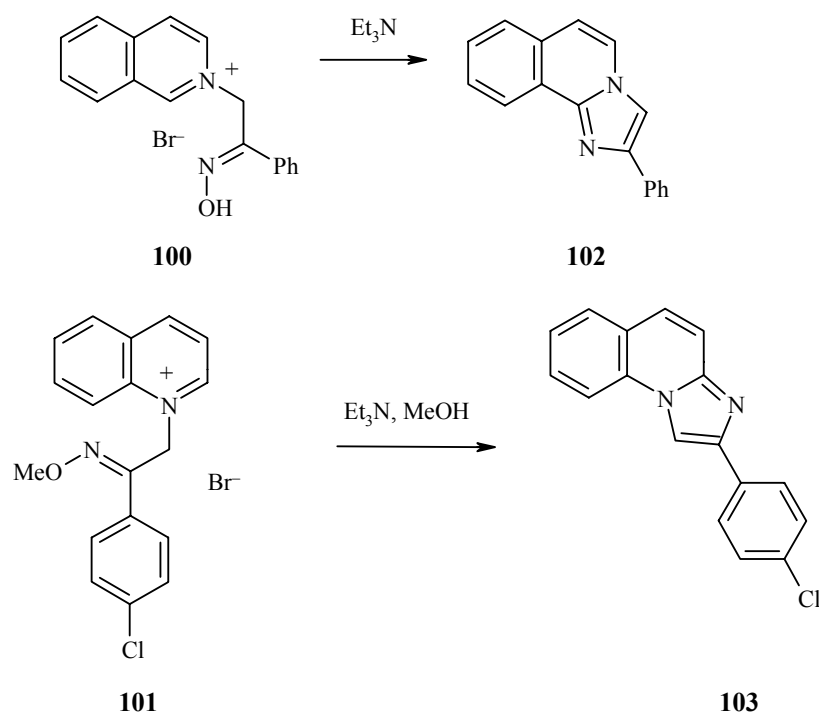
Пиразоло[1,5-*a*]хинолины **94** и пиразоло[5,1-*a*]изохинолины **95** успешно получены из оксимов **96** и **97** в присутствии *O*-мезитилсульфонил-гидроксиламина [105].



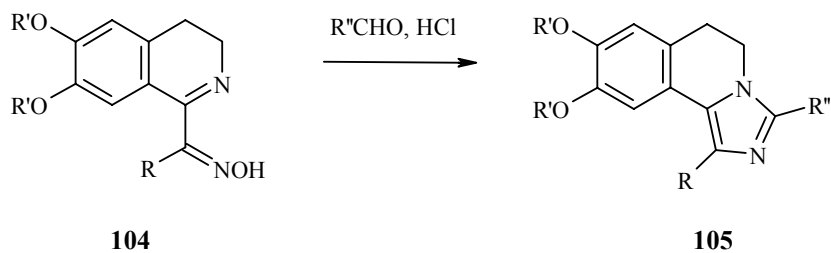
Реакция 1-(3,4-дигидро-3,3-диметилизохинолил)-1-гидроксиминоацетатов [106] **98** с гидразингидратом ведет к продуктам расширения изохинолинового цикла – 5,5-диметил-2,3,5,6-тетрагидро-3-оксопиразоло[3,4-*b*]бензо-3-азепинам **99** с выходом 47–74% [107].



Ряд работ посвящен синтезу имидазолов из хинолиновых оксимов [108–114]. Соли изохинолиновых оксимов **100** [109] или эфиры хинолиновых оксимов **101** [110] в основной среде дают имидазолы **102** и **103** с хорошими выходами.

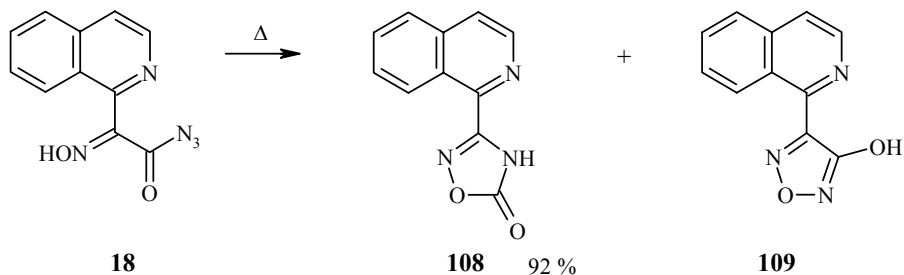
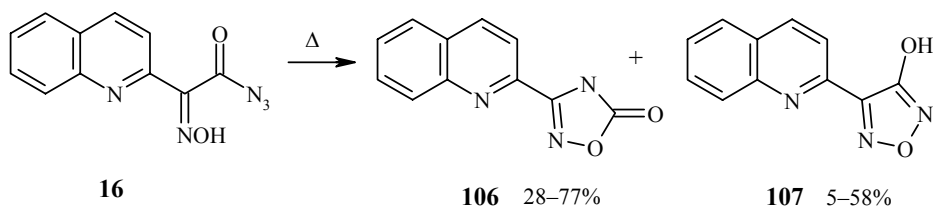


Взаимодействие дигидроизохинолиновых оксимов **104** с альдегидами в присутствии HCl приводит к образованию 5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]-изохинолинов **105** [112].

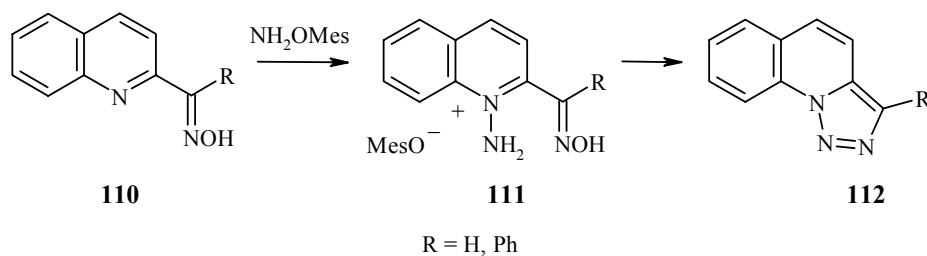


$\text{R} = \text{CN}, \text{CONH}_2; \text{R}' = \text{H}, \text{Alk}; \text{R}'' = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}$

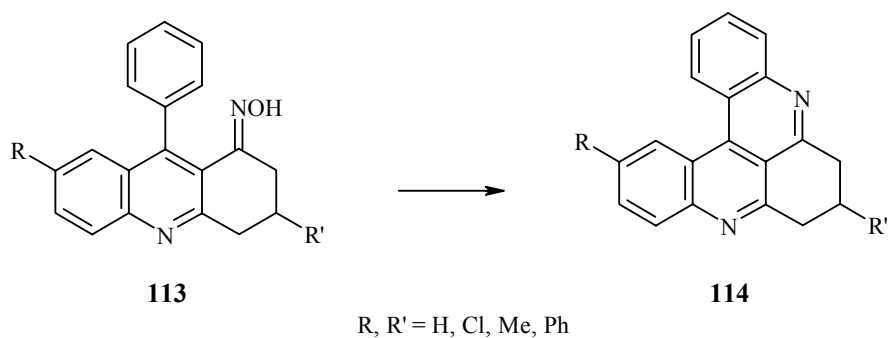
1,2,4-Оксадиазолы успешно получены из хинолиновых амидоксимов [115] и азидопроизводных хинолиновых оксимов [28]. Например, оксимы **16** и **18** в кипящем этаноле или хлороформе дают смесь 1,2,4-оксадиазолин-5-онов **106** и **107** и фуразанов **108** и **109**, соответственно [28].



Хинолиновые оксими **110** и *O*-мезитиленсульфонилгидроксиламин дают *N*-аминные соли **111**, которые в присутствии ПФК циклизируются в триазоло[1,5-*a*]хинолины **112** (выход 72–75%) [116].

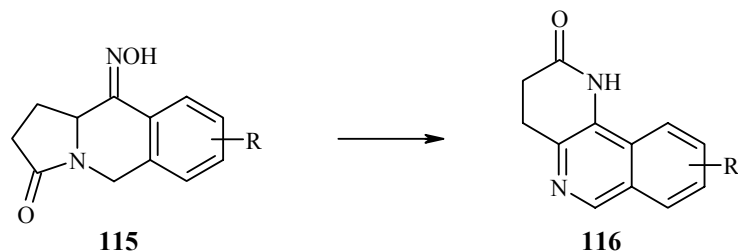


Оксимы 9-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-акридинона **113** в ПФК дают дибензо[*c,f*][2,7]нафтиридины **114** с выходом 75–95% [117].



Аналогичным образом из соответствующих оксимов получены дибензо[*a,g*]хинолизины [118, 119].

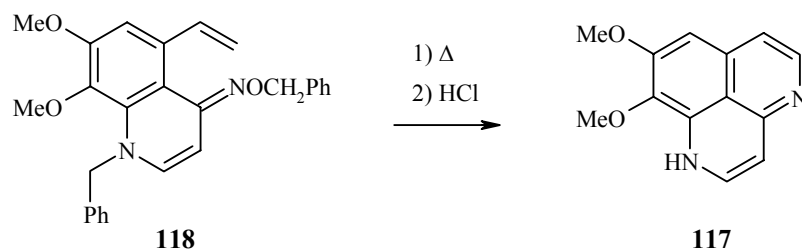
Реакция оксимов 1,10а-дигидропирроло[1,2-*b*]изохинолин-3,10-дионов **115** с ПФК приводит к образованию 1,2,3,4-тетрагидробензо[*c*]-1,5-нафтиридинов **116** с выходом 44–64 % [120–122].



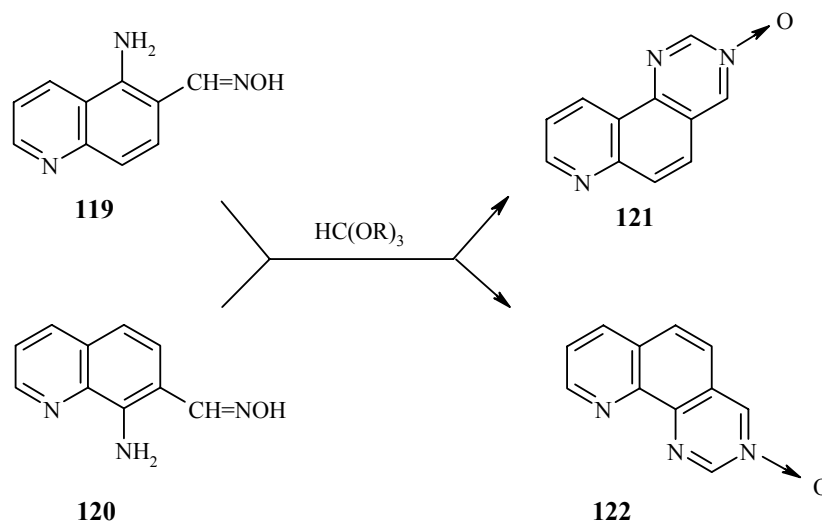
R = H, Cl, Br, Me, OMe

Интересно, что *орто*-замещенные фенилбенз[*a*]акридоны в реакции с гидроксиламином образуют N-оксид бензохинакридина вместо ожидаемых оксимов [123].

Синтез алкалоида азаптамина **117** осуществлен термической циклизацией оксима хинолона **118** [124].



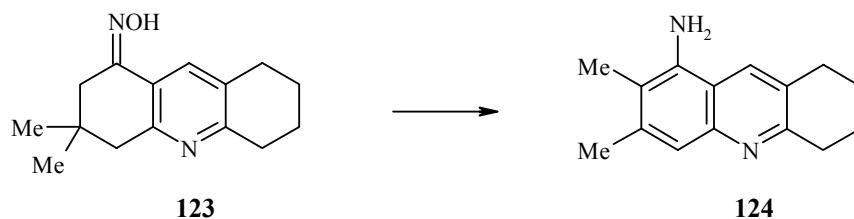
Орто-аминооксимы **119** и **120** в присутствии ортоэфиров дают N-оксиды пиримидинов **121**, **122** с выходом 66–90% [125].



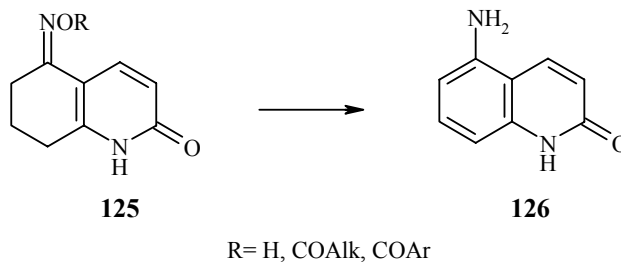
2.4. Перегруппировка Бекмана хинолиновых оксимов

Перегруппировка Бекмана является одной из наиболее характерных реакций оксимов. Обычно реакцию перегруппировки хинолиновых оксимов в соответствующие амиды [126] проводят в присутствии PCl_5 в $CHCl_3$ [127] или бензоле [128] концентрированной H_2SO_4 [85].

Оксим 3,3-диметил-1-оксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридина **123** в аномальной реакции Бекмана в присутствии ПФК дает продукт ароматизации ненасыщенного цикла **124** с миграцией метильной группы [129].



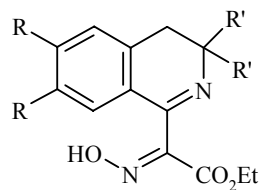
В похожих условиях ($AcOH$, Ac_2O , ПФК, HCl или Cl_2) оксим тетрагидрохинолона **125** превращается в аминопроизводное карбостирила **126** с выходом 19–36% [130].



3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНОВЫХ ОКСИМОВ

3.1. Действие на сердечно-сосудистую систему

Исследован широкий спектр активности хинолиновых оксимов, действующих на сердечно-сосудистую систему. 3,3-Дизамещенные производные 3,4-дигидроизохинолил-1-глиоксальных кислот **127** показали высокую сосудорасширяющую и антикоагулянтную активности [131].



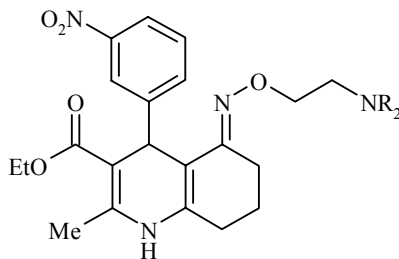
127

R = H, Me, OMe; R' = Me, R'R' = (CH₂)₄, (CH₂)₅

Кроме того, следует отметить гипотензивную активность 4-гидрокси-имино-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов [132] и антидиабетическую активность у эфиров хинолиновых оксимов, содержащих тиазолидиндионовую группу [133, 134].

3.2. Седативная, антидепрессивная и противосудорожная активности

Производные хинолиновых оксимов **128** известны в качестве антидепрессантов [135]. Оксимные эфиры бензо[*a*]хинолизинов являются седативными и противосудорожными агентами [136].

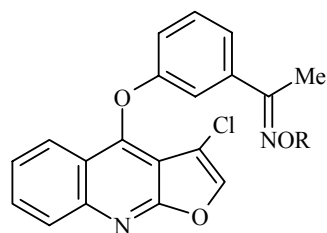


128

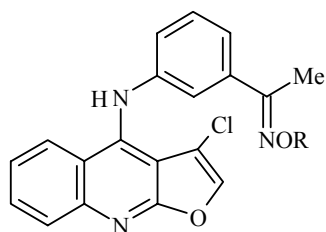
Оксимы 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2,2,4-трионов **29** проявили себя в качестве антагонистов NMDA глициновых рецепторов [35, 137, 138]. Эти соединения применялись в качестве агентов против нейродегенеративных болезней (например, болезнь Альцгеймера).

3.3. Анальгетическая и противовоспалительная активности

Производным изохинолиновых амидоксимов [139] и оксимов хинолил-аминоацетофенонов [140] присущи анальгетическая и противовоспалительная активности. Оксимы фууро[2,3-*b*]хинолина **129** и **130** [65, 141] и 9-фенокси- или 9-анилиноакридина [142] предлагаются в качестве противовоспалительных агентов.



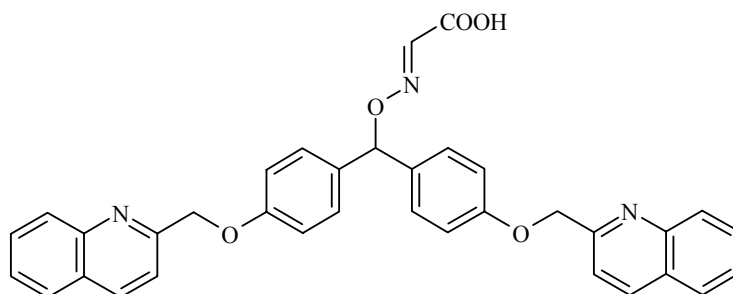
129



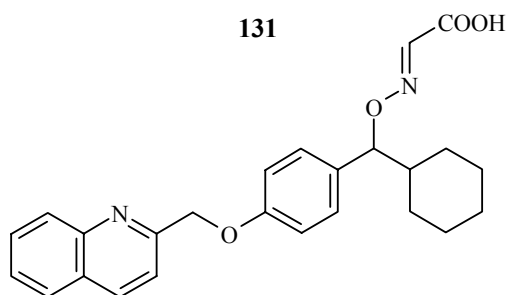
130

R = H, Me

Ряд работ посвящен изучению эфиров хинолиновых оксимов как ингибиторов биосинтеза лейкотриена [143–148]. Эти соединения, среди которых следует отметить эфиры **131** и **132**, использованы в качестве антиаллергических и противовоспалительных агентов.



131

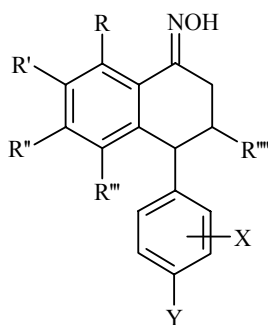


132

Кроме того, оксим хинолил-4-карбальдегида показал бронходилатирующую активность [149]. Оксимы пирроло[3,2-с]хинолинов обладают ингибиторной активностью по отношению к интерлейкину 1 [150] и используются в качестве противовоспалительных агентов.

Эфиры хинолиновых оксимов также проявили антиаллергическую активность [151–153].

Оксимы 2,3-дигидро-1Н-хинолин-4-она **133** использованы как ингибиторы образования протеинов при тепловом шоке [154].



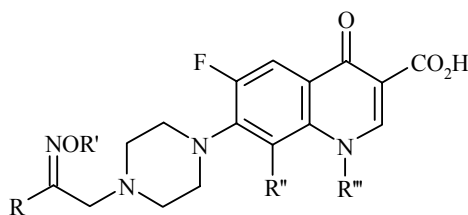
133

R-R''' = H, Alk, Hal; X, Y = H, Alk

3.4. Цитотоксическая, противоопухолевая, антивирусная и бактерицидная активности

Производные хинолиновых оксимов широко изучены в качестве цитотоксических и противоопухолевых агентов.

Недавно обнаружена выраженная цитотоксическая и бактерицидная активности оксимных производных норфлоксацина **134** [155–157].



134

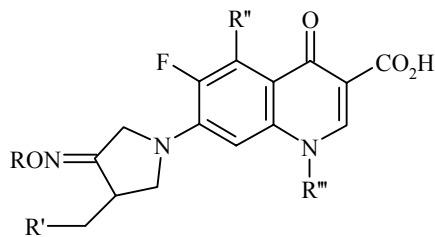
R = Alk, Ar; R' = H, Alk; R'' = H, Hal; R''' = Alk, Ar

Высокую цитотоксичность показали оксимные производные 4-анилинофууро[2,3-*b*]хинолина [158] и индолохинолинов [159]. Следует отметить разнообразную противоопухолевую активность 7-оксииминотетрагидрохинолинов камптотецина [160].

Описана анти-HIV активность 4-имино- и 4-алкоксииминохинолонов [161].

Высокая бактерицидная активность продемонстрирована для хинолиновых альдоксимов [162], амидоксимов [163, 164], O-диалкиламианоалкилоксимов [165] и 2-(1-этил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-ил)-2-алкоксииминоацетатов [68].

Производные норфлоксацина **134** и их аналоги также показали высокую бактерицидную активность [166]. Недавно выявлена бактерицидная активность у пиперазинил- [167] и пирролидинилзамещенных хинолонов **135** [168, 169].



135

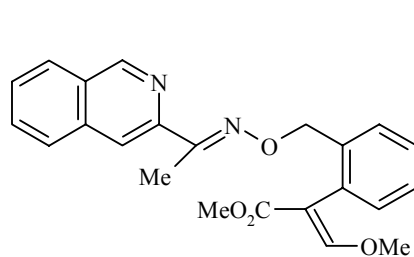
R = Alk, Ar; R' = H, Me; R'' = H, NH₂; R''' = Alk

Хинолиновые оксимные фрагменты входят в состав цефалоспориновых антибиотиков [170, 171].

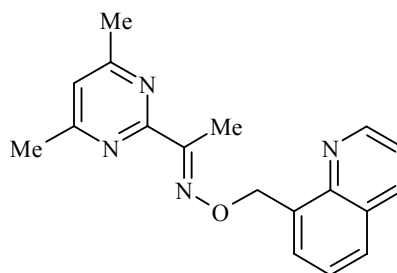
Описана высокая протозоацидная активность хинолиновых оксимов в отношении *Eimeria tenella* [172, 173].

3.5. Хинолиновые оксимы как фунгициды и гербициды

Высокой фунгицидной активностью обладают хинолиновые и изохинолиновые оксимы [174, 175] или их О-эфиры [176–178]. Среди этих соединений следует отметить эфиры **136** и **137**, показавшие широкий спектр фунгицидной активности.



136



137

Описана также гербицидная активность эфиров хинолиновых оксимов [179, 180].

3.6. Другие активности

Хинолиновые оксимы показали диуретическую активность [181, 182] и были предложены для лечения глаукомы [183]. Также следует отметить антидотную активность оксимов хлоридов 1-фенилацилхинолиния при отравлениях фосфорорганическими соединениями [184].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Nakashima, *Yakugaku Zasshi*, **77**, 1298 (1957); *Chem. Abstr.*, **52**, 6345 (1958).
2. Y.-J. Liu, Y.-J. Ding, Y. Liu, G. J. Jiang, *Youji Huaxue*, **17**, 458 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 346281 (1997).
3. V. M. Dziomko, Z. S. Sidenko, G. S. Chizhova, *Metody Poluch. Khim. Reaktivov Prep.*, N 15, 114 (1967); *Chem. Abstr.*, **69**, 18989 (1968).
4. R. E. Brown, R. I. Meltzer, US Pat. 3518269; *Chem. Abstr.*, **73**, 130905 (1970).
5. CIBA Ltd. Swiss Pat. 298336; *Chem. Abstr.*, **50**, 6515 (1956).
6. A. Godard, G. Queguiner, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 465 (1980).
7. B. M. Радионов, М. А. Беркенгейм, *ЖОХ*, **16**, 483 (1946).
8. G. Tsatsas, *Ann. Pharm. Fr.*, **10**, 61 (1952).
9. V. M. Dziomko, I. A. Krasavin, T. N. Egorova, *Metody Poluch. Khim. Reaktivov Prep.*, N 15, 63 (1967); *Chem. Abstr.*, **68**, 114404 (1968).
10. C. A. Buehler, J. O. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 5015 (1950).
11. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, А. В. Игнатенко, М. И. Вахрин, *ХГС*, 934 (1995).
12. M. D. Mosher, N. R. Natale, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 779 (1995).
13. D. T. Witiak, S. Ananthan, *J. Org. Chem.*, **51**, 3237 (1986).
14. R. P. Srivastava, Neelima, A. P. Bhaduri, *Indian J. Chem.*, **26B**, 418 (1987).
15. J. H. Musser, *Heterocycles*, **22**, 1505 (1984).
16. Y. Tagawa, T. Yoshida, N. Honjo, Y. Goto, *Heterocycles*, **29**, 1781 (1989).
17. Y. Tagawa, H. Arakawa, Y. Goto, *Heterocycles*, **29**, 1741 (1989).
18. T. Kato, Y. Goto, M. Kondo, *Yakugaku Zasshi*, **84**, 290 (1964).
19. E. A. Mistryukov, O. N. Sorokina, *Mendeleev Commun.*, 205 (1993).
20. E. A. Mistryukov, Y. Rozpravka, O. N. Sorokina, *Mendeleev Commun.*, 205 (1993).
21. S. E. Forman, *J. Org. Chem.*, **29**, 3323 (1964).
22. S. E. Forman, US Pat. 3150135; *Chem. Abstr.*, **62**, 2766 (1965).
23. Y. Tagawa, N. Honjo, Y. Goto, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 564 (1986).
24. H. Reimlinger, J. J. M. Vandewalle, W. R. F. Lingier, E. de Ruitter, *Chem. Ber.*, **108**, 3771 (1975).
25. H. Yamanaka, H. Abe, T. Sakamoto, H. Hiranuma, A. Kamata, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 1821 (1977).
26. В. А. Глушков, В. И. Карманов, Е. В. Фешина, Г. А. Постаногова, Ю. В. Шкляев, *ХГС*, 108 (2001).
27. K. Sakane, K. Terayama, E. Haruki, Y. Otsuji, E. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 1297 (1974).
28. M. Iwao, T. Kuraishi, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 689 (1979).
29. Б. Б. Александров, М. С. Гаврилов, В. Д. Свиридов, Н. Д. Чкаников, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 2136 (1990).
30. R. Chang, K. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **16**, 475 (1995); *Chem. Abstr.*, **123**, 313713 (1995).
31. В. Г. Ермолаева, М. Н. Щукина, *Хим. фарм. журн.*, **5**, № 8, 33 (1071).
32. С. И. Куткевичус, К. С. Шеренас, Р. И. Пошюнас, *ХГС*, 342 (1973).
33. A. Fadda, A. M. Khalil, M. M. El-Habbal, *Pharmazie*, **46**, 743 (1991).
34. A. Afonso, J. Einstein, M. J. Gentles, US Pat. 5190956; *Chem. Abstr.*, **119**, 28016 (1993).
35. S. X. Cai, Z.-L. Zhou, J.-C. Huang, E. R. Whittimore, Z. O. Egbuwoku, Y. Lu, J. E. Hawkinson, R. M. Woodward, E. Weber, J. F. W. Keana, *J. Med. Chem.*, **39**, 3248 (1996).
36. T. J. Schwan, H. A. Burch, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 239 (1983).
37. T. J. Schwan, H. A. Burch, J. E. Gray, US Pat. 4349677; *Chem. Abstr.*, **98**, 89191 (1983).
38. J. M. Cox, J. A. Elvidge, D. E. H. Jones, *J. Chem. Soc.*, 1423 (1964).
39. P. Messinger, H. Meyer, *Arch. Pharm.*, **309**, 1009 (1976).
40. G. Cusmano, G. Macaluso, M. Gruttadauria, *Heterocycles*, **36**, 1577 (1993).
41. T. Kurihara, J. Sasaki, K. Santo, Y. Nakamura, R. Yoneda, S. Harusawa, *Heterocycles*, **29**, 2007 (1989).
42. F. Eloy, R. Lenaers, *Chem. Rev.*, **62**, 155 (1962).
43. D. M. Bailey, US Pat. 3927000; *Chem. Abstr.*, **84**, 135498 (1976).

44. A. Goldberg, W. Kelly, Brit. Pat. 595401; *Chem. Abstr.*, **42**, 4204 (1948).
45. F. D. Popp, L. E. Katz, C. W. Klinowski, J. M. Wefer, *J. Org. Chem.*, **33**, 4447 (1968).
46. E. O. Snoko, F. D. Popp, *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 99 (1973).
47. D. M. Bailey, Ger. Pat. 1923073; *Chem. Abstr.*, **72**, 66843 (1970).
48. C. Malen, B. Danree, X. Pascaud, Ger. Pat. 2217180; *Chem. Abstr.*, **78**, 16052 (1973).
49. C. Mitsos, J. Petrou, O. Igglessi-Markopoulou, J. Markopoulos, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 881 (2000).
50. B. Clement, T. Kaempchen, *Chem. Ber.*, **118**, 3481 (1985).
51. N. Oi, *Nippon Kagaku Zasshi*, **80**, 1151 (1959); *Chem. Abstr.*, **55**, 4247 (1961).
52. G. S. Sanyal, A. B. Modak, *Natl. Acad. Sci. Lett. (India)*, **11**, 183 (1988); *Chem. Abstr.*, **110**, 106969 (1989).
53. G. S. Nikolov, N. Tyutyulkov, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, **6**, 697 (1970).
54. J. Reihsig, H. W. Krause, *J. Prakt. Chem.*, **31**, 167 (1966).
55. G. Giraudi, C. Baggiani, C. Giovannoli, C. Marletto, A. Vanni, *Anal. Chim. Acta*, **378**, 225 (1999).
56. M. Calzadilla, A. Malpica, P.M. Diaz, *Int. J. Chem. Kinet.*, **28**, 687 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 220941 (1996).
57. B. J. Gregory, R. B. Moodie, K. Schofield, *J. Chem. Soc., B*, 1687 (1970).
58. V. I. Sokol, V. V. Davydov, I. V. Kartashova, B. E. Zaitsev, Yu. V. Shklyayev, M. A. Ryabov, V. S. Sergienko, *Kristallografiya*, **41**, 477 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 328481 (1996).
59. P. Grammaticakis, *Compt. Rend.*, **248**, 3719 (1959).
60. S. F. Mason, *J. Chem. Soc.*, 22 (1960).
61. K. A. Jensen, P. H. Nielsen, *Acta Chem. Scand.*, **18**, 1 (1964).
62. R. L. Stevenson, M. E. Wacks, W. M. Scott, *Org. Mass Spectrom.*, **2**, 261 (1969).
63. M. S. Masoud, A. M. Hindawy, A. El-Dissouky, G. B. Mohamed, T. Abd El-Fattah, *Afinidad*, **48**, 319 (1991); *Chem. Abstr.*, **116**, 151009 (1992).
64. S. Rossi, A. Salvatori, G. Peruzzi, *Farmaco, Ed. Sci.*, **34**, 486 (1979); *Chem. Abstr.*, **91**, 107873 (1979).
65. Y.-L. Chen, I.-L. Chen, C.-M. Lu, C.-C. Tzeng, L.-T. Tsao, J.-P. Wang, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 3921 (2003).
66. M. B. Будникова, А. Л. Михальчук, А. Б. Рубинов, *XTC*, 265 (2004).
67. N. Amlaiky, G. Leclerc, N. Decker, J. Schwartz, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **19**, 341 (1984).
68. D. R. Shridhar, B. Ram, R. R. Krishna, L. Narayana, *Indian J. Chem.*, **25B**, 76 (1986).
69. Neelima, B. Bhat, A.P. Bhaduri, *Indian J. Chem.*, **23B**, 431 (1984).
70. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Д. Б. Рубинов, И. Л. Рубинова, А. А. Ахрем, *XTC*, 232 (1999).
71. G. N. Evenson, R. B. Moffett, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 351 (1980).
72. P. Plath, K. Eicken, B. Zeeh, U. Eichenauer, H. Hagen, R. D. Kohler, N. Meyer, B. Wuerzer, Ger. Pat. 3545904; *Chem. Abstr.*, **107**, 198109 (1987).
73. H. Miao, V. Cecchetti, O. Tabarrini, A. Fravolini, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 297 (2000).
74. W. Zhao, *Huaxue Shiji*, **19**, 273 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 330917 (1997).
75. J. J. Padbury, H. G. Lindwall, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1268 (1945).
76. H. Fiedler, *Arch. Pharm.*, **293**, 609 (1960).
77. H. Fiedler, *Arch. Pharm.*, **297**, 108 (1964).
78. S. K. Nandeeshaiyah, S. Y. Amberkar, *Indian J. Chem.*, **33B**, 375 (1994).
79. R. Fujita, K. Watanabe, H. Hongo, *Annu. Rep. Tohoku Coll. Pharm.*, **44**, 105 (1997); *Chem. Abstr.*, **130**, 13911 (1999).
80. H. M. Meshram, *Synthesis*, 943 (1992).
81. S. K. Dewan, R. Singh, *Oriental J. Chem.*, **18**, 379 (2002); *Chem. Abstr.*, **138**, 271356 (2003).
82. W. E. Hahn, Z. Cebulska, *Pol. J. Chem.*, **60**, 305 (1986).
83. L. Kaczmarek, R. Balicki, *J. Prakt. Chem. Chem. Ztg.*, **336**, 695 (1994).
84. N. H. Cromwell, J. S. Burch, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 872 (1944).
85. M. Hamana, H. Noda, J. Uchida, *Yakugaku Zasshi*, **90**, 1001 (1970).
86. Н. В. Смоленцева, И. А. Редькин, А. И. Точилкин, *XTC*, 514 (1975).
87. K. Ghosh, S. P. Mckee, W. M. Sanders, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 711 (1991).

88. B. Cezanne, D. Bertram D. Dorsch, W. Mederski, C. Tsaklakidis, C. Barnes, J. Gleitz, PCT Int. Appl. WO Pat. 0384533; *Chem. Abstr.*, **139**, 323430 (2003).
89. R. Balicki, L. Kaczmarek, *Gazz. Chim. Ital.*, **123**, 525 (1993).
90. M. J. Mphahlele, O. Gheevarghese, N. F. H. Makhubela, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **166**, 303 (2000).
91. Neelima, B. Bhat, A. P. Bhaduri, *Indian J. Chem.*, **24B**, 1286 (1985).
92. J. Kotler-Brajtburg, *Acta Pol. Pharm.*, **25**, 239 (1968).
93. I. Tikik, G. Deak, G. Toth, J. Tamas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 619 (1984).
94. K. Golankiewicz, *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim.*, **10**, 417 (1962); *Chem. Abstr.*, **59**, 1640 (1963).
95. E. Ābele, E. Lukevics, *Heterocycles*, **53**, 2285 (2000).
96. M. C. McMillis, D. L. Wright, J. D. Zubkowski, E. J. Valente, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7205 (1996).
97. K. Eiter, E. Mrazek, *Monatsh. Chem.*, **83**, 926 (1952).
98. С. В. Толкунов, А. И. Хижан, С. В. Шишкина, О. В. Шишкин, В. И. Дуленко, *XTC*, **64** (2004).
99. T. Kappe, R. Aigner, M. Joebstl, P. Hohengassner, W. Stadlbauer, *Heterocycl. Comm.*, **1**, 341 (1995).
100. H. H. Zoorob, W. S. Hamama, **29**, 325 (1986); *Chem. Abstr.*, **111**, 7250 (1989).
101. J. N. Kim, K. S. Jung, J. S. Son, H. J. Lee, H. R. Kim, E. K. Ryu, *Korean J. Med. Chem.*, **6**, 197 (1996); *Chem. Abstr.*, **126**, 131410 (1997).
102. B. Venugopalan, C. P. Varat, E. P. de Souza, N. J. de Souza, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 337 (1991).
103. Z. Ma, L. Li, M. Rupp, S. Zhang, X. Zhang, *Org. Lett.*, **4**, 987 (2002).
104. R. C. Khunt, N. J. Datta, F. M. Bharmal, G. P. Mankad, A. R. Parikh, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 97 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 280754 (2001).
105. H. Gnichtel, B. Moller, *Liebigs Ann. Chem.*, 1751 (1981).
106. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, М. С. Гаврилов, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 959 (1986).
107. Y. V. Shklyayev, V. A. Glushkov, V. V. Davidov, V. I. Sokol, V. S. Sergienko, *Mendeleev Commun.*, 36 (2000).
108. F. Kroehnke, W. Zecher, *Chem. Ber.*, **95**, 1128 (1962).
109. В. А. Артемов, А. М. Шестопалов, В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **31**, 595 (1995).
110. V. A. Artyomov, A. M. Shestopalov, V. P. Litvinov, *Synthesis*, 927 (1996).
111. H. Moehrle, B. Grimm, *Arch. Pharm.*, **319**, 325 (1986).
112. K. Harssnyi, M. Szentivanyi, J. Szeredi, G. Leszkovszky, C. Vertesi, Ger. Pat. 2821226; *Chem. Abstr.*, **90**, 168592 (1979).
113. H. Moehrle, B. Grimm, *Arch. Pharm.*, **319**, 774 (1986).
114. N. Tohme, M. Demeunynck, M.F. Lhomme, J. Lhomme, *IARC Sci. Publ.*, **70**, 241 (1986); *Chem. Abstr.*, **106**, 196115 (1987).
115. S. X. Cai, H.-Z. Zhang, J. A. Drewe, P. S. Reddy, S. Kasibhatla, J. D. Kuemmerle, K. P. Ollis, PCT Int. Appl. WO 02100826; *Chem. Abstr.*, **138**, 39285 (2003).
116. Y. Tamura, J.-H. Kim, Y. Miki, H. Hayashi, M. Ikeda, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 481 (1975).
117. G. Kempter, P. Klung, East Ger. Pat. 84389; *Chem. Abstr.*, **78**, 72106 (1973).
118. Y. Sawa, Ger. Pat. 2520524; *Chem. Abstr.*, **84**, 90384 (1976).
119. Y. Sawa, Jpn. Pat. 75154294; *Chem. Abstr.*, **85**, 94243 (1976).
120. L. L. Martin, S. J. Scott, M. N. Agnew, L. L. Setescak, *J. Org. Chem.*, **51**, 3697 (1986).
121. L. L. Martin, S. J. Scott, L. L. Setescak, D. Van Engen, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1541 (1987).
122. L. L. Martin, L. L. Setescak, S. J. Scott, US Pat. 4742061; *Chem. Abstr.*, **110**, 114817 (1989).
123. R. Martinez, M. F. Rubio, G. G. Ramirez, T. Camacho, I. E. Linzaga, C. Mancera, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 827 (1995).
124. S. Hibino, E. Sugino, T. Choshi, K. Sato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2429 (1988).
125. S. Ostrowski, *Heterocycles*, **43**, 389 (1996).
126. J. Hou, J. Wang, G. Jiang, J. Li, *Youji Huaxue*, **11**, 615 (1991); *Chem. Abstr.*, **116**, 128709 (1992).

127. V. S. Kapoor, R. Karwayun, *Indian J. Pharm. Sci.*, **57**, 237 (1995); *Chem. Abstr.*, **125**, 58814 (1996).
128. C. E. Kaslow, J. D. Genzer, J. C. Goodspeed, *Proc. Indiana Acad. Sci.*, **59**, 134 (1950); *Chem. Abstr.*, **45**, 8534 (1951).
129. С. В. Толкунов, А. И. Хижан, В. И. Дуленко, *ХГС*, 1849 (2003).
130. Y. Tamura, Y. Kita, *Jpn. Pat.* 7659873; *Chem. Abstr.*, **86**, 72460 (1977).
131. Yu. V. Shklyayev, V. A. Glushkov, B. Ya. Syropyatov, A. V. Dolzhenko, N. B. Grigorev, A. V. Danilov, V. G. Granik, *Voprosy Biologicheskoi, Meditsinskoi i Farmatsevticheskoi Khimii*, 50 (2003); *Chem. Abstr.*, **140**, 111252 (2004).
132. S. Jinbo, S. Kohno, K. Kashima, Y. Suzuki, H. Ohnishi, H. Kosuzume, K. Yamaguchi, E. Mochida, *Can. Pat.* 1189078; *Chem. Abstr.*, **104**, 68761 (1986).
133. H. Yanagisawa, T. Fujita, K. Fujimoto, T. Yoshioka, K. Wada, M. Oguchi, T. Fujiwara, H. Horikoshi, *Eur. Pat.* 708098; *Chem. Abstr.*, **125**, 58495 (1996).
134. H. Yagisawa, T. Fujita, K. Fujimoto, T. Yoshioka, K. Wada, M. Oguchi, T. Fujiwara, H. Horikoshi, *Jpn. Pat.* 09323929; *Chem. Abstr.*, **128**, 123813 (1998).
135. R. Ertan, O. Bozdog, B. Kesici, E. Palaska, M. Ertan, *Acta Pharm. Turc.*, **40**, 131 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 110144 (1999).
136. A. Buzas, F. Cossais, J. P. Jacquet, J. M. Melon, M. Pommier, C. Seine, *Chim. Ther.*, **5**, 350 (1970).
137. S. X. Cai, J. F. W. Keana, E. Weber, *PCT Int. Appl. WO Pat.* 9427605; *Chem. Abstr.*, **122**, 123144 (1995).
138. I. G. Tikhonova, I. I. Baskin, V. A. Palyulin, N. S. Zefirov, *J. Med. Chem.*, **46**, 1609 (2003).
139. K. Harsanyi, K. Takacs, R.Z. Somfai, E. Krompecher, L. Tardos, D. Korbonits, P. Kiss, C. Gronczy, *Ger. Pat.* 1670497; *Chem. Abstr.*, **79**, 92022 (1973).
140. R. Foguet Ambros, E. Forne Felip, J.A. Ortiz Hernandez, A. Sacristan Munoz, J. M. Castello Barenys, *Espana Pat.* 530100; *Chem. Abstr.*, **107**, 23252 (1987).
141. Y.-L. Chen, I.-L. Chen, C.-M. Lu, C.-C. Tzeng, L.-T. Tsao, j.-P. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 387 (2004).
142. Y.-L. Chen, C.-M. Lu, I.-L. Chen, L.-T. Tsao, J.-P. Wang, *J. Med. Chem.*, **45**, 4689 (2002).
143. D.W. Brooks, P. Bhatia, T. Kolasa, A.O. Stewart, *PCT Int. Appl. Wo Pat.* 9602507; *Chem. Abstr.*, **125**, 33487 (1996).
144. D.W. Brooks, P. Bhatia, T. Kolasa, *PCT Int. Appl. Wo Pat.* 9712865; *Chem. Abstr.*, **126**, 330554 (1997).
145. D.W. Brooks, P. Bhatia, T. Kolasa, *PCT Int. Appl. Wo Pat.* 9712866; *Chem. Abstr.*, **126**, 330555 (1997).
146. D.W. Brooks, P. Bhatia, T. Kolasa, *S. African Pat.* 9509262; *Chem. Abstr.*, **126**, 225226 (1997).
147. T. Kolasa, D. E. Gunn, P. Bhatia, A. Basha, R. A. Craig, A. O. Stewart, J. B. Bouska, R. R. Harris, K. I. Hulkower, P. E. Malo, R. L. Bell, G. W. Carter, C. D. W. Brooks, *J. Med. Chem.*, **43**, 3322 (2000).
148. T. Kolasa, D. E. Gunn, P. Bhatia, K. W. Woods, T. Gane, A. O. Stewart, J. B. Bouska, R. R. Harris, K. I. Hulkower, P. E. Malo, R. L. Bell, G. W. Carter, C. D. W. Brooks, *J. Med. Chem.*, **43**, 690 (2000).
149. J. Horiuchi, N. Shidara, M. Ito, Y. Shidori, T. Kato, *Jpn. Pat.* 6322521; *Chem. Abstr.*, **112**, 164956 (1990).
150. J. S. Skotnicki, R. M. Kearney, *US Pat.* 5216162; *Chem. Abstr.*, **119**, 180752 (1993).
151. L. J. Chernesky, J. F. Dellaria, *US Pat.* 5475009; *Chem. Abstr.*, **124**, 202230 (1996).
152. E. J. E. Freyne, A. H. M Raeymaekers, D. R. G. G. De Chaffoy de Courcelles, *Eur. Pat.* 541153; *Chem. Abstr.*, **119**, 160282 (1993).
153. E.J.E. Freyne, A.H.M Raeymaekers, D.R.G.G. De Chaffoy de Courcelles, *US Pat.* 541153; *Chem. Abstr.*, **125**, 114624 (1996).
154. S. Matsumoto, Y. Kato, K. Haze, *PCT Int. Appl. WO Pat.* 0351844; *Chem. Abstr.*, **139**, 69160 (2003).
155. C.-C. Tzeng, Y.-L. Chen, F.-N. Ko, *US Pat.* 2002 61895; *Chem. Abstr.*, **136**, 401781 (2002).
156. K.-C. Fang, Y.-L. Chen, J.-Y. Sheu, T.-C. Wang, C.-C. Tzeng, *J. Med. Chem.*, **43**, 3809 (2000).
157. J.-Y. Sheu, Y.-L. Chen, C.-C. Tzeng, S.-L. Hsu, K.-C. Fang, T.-C. Wang, *Helv. Chim. Acta*, **86**, 2481 (2003).
158. I.-L. Chen, Y.-L. Chen, C.-C. Tzeng, I.-S. Chen, *Helv. Chim. Acta*, **85**, 2214 (2002).

159. Y.-L. Chen, C.-H. Chung, I.-L. Chen, P.-H. Chen, H.-Y. Jeng, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 2705 (2002).
160. S. Dallavalle, A. Ferrari, B. Biosotti, L. Merlini, S. Pence, G. Gallo, M. Marzi, M.O. Tinti, R. Martinelli, C. Pisano, P. Carminati, N. Carenini, G. Beretta, P. Perego, A. De Cesare, G. Pratesi, F. Zunino, *J. Med. Chem.*, **44**, 3264 (2001).
161. U. M. Billhardt-Troughton, M. Rosner, R. Bender, C. Meichsner, Eur. Pat. 579968; *Chem. Abstr.*, **121**, 255665 (1994).
162. F. Gialdi, R. Ponci, *Farm. Sci. e Tec. (Pavia)*, **6**, 694 (1951); *Chem. Abstr.*, **46**, 11197 (1952).
163. G. Leandri, L. Maioli, L. Ruzzier, *Boll. Sci. fac. Chim. Ind. Bologna*, **15**, 57 (1957); *Chem. Abstr.*, **52**, 7291 (1958).
164. D. M. Bailey, US Pat. 3855228; *Chem. Abstr.*, **82**, 125294 (1975).
165. CIBA Ltd. Brit. Pat. 842968; *Chem. Abstr.*, **55**, 8434 (1961).
166. Y.-L. Chen, K.-C. Fang, J.-Y. Sheu, S.-L. Hsu, C.-C. Tzeng, *J. Med. Chem.*, **44**, 2374 (2001).
167. A. Ferroumadi, A. Davood, M. Mirzaei, S. Emami, M. H. Moshafi, *Boll. Chim. Farm.*, **140**, 411 (2001); *Chem. Abstr.*, **137**, 352876 (2002).
168. 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).
169. 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).
170. M. Okabe, R. C. Sun, *Synthesis*, 1160 (1992).
171. H. A. Albrecht, D. D. Keith, C. C. Wei, Eur. Pat. 550775; *Chem. Abstr.*, **119**, 270909 (1994).
172. E. Winkelman, W. Duerckheimer, W. Raether, Eur. Pat. 106284; *Chem. Abstr.*, **101**, 110761 (1984).
173. R. E. Armer, J. S. Barlow, C. J. Dutton, D. H. J. Greenway, S. D. W. Greenwood, N. Lad, A. P. Thompson, K.-W. Thong, I. Tommasini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 1487 (1998).
174. L. Abbruzzese, F. Gozzo, G. Rossi, M. Mosoero, S. Larusso, P. Bonola, G. Tamburin, Ger. Pat. 2616089; *Chem. Abstr.*, **86**, 72468 (1977).
175. M. M. Safta, Rom. Pat. 80888; *Chem. Abstr.*, **110**, 192816 (1989).
176. P. J. De Fraine, B. L. Pilkington, PCT Int. Appl. WO Pat. 9408968; *Chem. Abstr.*, **121**, 108822 (1994).
177. I. Kasahara, N. Ichikawa, C. Sano, H. Yamanaka, Jpn. Pat. 0903047; *Chem. Abstr.*, **126**, 171483 (1997).
178. H. P. Isenring, S. Trah, B. Drechsel, US Pat. 5965613; *Chem. Abstr.*, **131**, 271705 (1999).
179. N. Onodera, S. Someya, Jpn. Pat. 62148470; *Chem. Abstr.*, **108**, 112260 (1988).
180. R. Schuetze, H. J. Loeher, F. Ziemer, K. Bauer, H. Bieringer, Eur. Pat. 492366; *Chem. Abstr.*, **117**, 150903 (1992).
181. J. Susumu, K. Shoichi, K. Koichi, France Pat. 2487346; *Chem. Abstr.*, **97**, 23644 (1982).
182. K. Nishijima, T. Shinkawa, M. Ito, H. Nishida, I. Yamamoto, Y. Onuki, H. Inaba, S. Miyano, *Eur. J. Med. Chem.*, **33**, 763 (1998).
183. N. Amlaiky, G. Leclerc, G. Andermann, PCT Int. Appl. WO Pat. 8402908; *Chem. Abstr.*, **102**, 24502 (1985).
184. P. Malatesta, G. Quaglia, E. La Floresta, *Farmaco, Ed. Sci.*, **23**, 757 (1968).